

Cornelia Mästle-Schmidt

Duss. Mann.

1904



Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN IN VITRO-FREISETZUNG
UND BIOVERFÜGBARKEIT
VERSCHIEDENER DOSISFORMEN VON INDOMETACIN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Cornelia MÄSTLE-SCHMITT

aus Tübingen

Mainz 1983

Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. E. Jähnchen

2. Gutachter: Professor Dr. T. Meinertz

Tag der mündlichen Prüfung: 15. FEB. 1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Dosisform und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen	1
1.2. In vitro-Prüfung von Arzneimitteln	5
1.3. Indometacin	10
1.4. Ziel der Arbeit	15
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1. Probanden	16
2.2. Präparate	17
2.3. Versuchsaufbau	19
2.3.1. Blutentnahmen	20
2.3.2. Urinproben	21
2.3.3. Weiterverarbeitung der Proben	21
2.4. Analytik	22
2.4.1. Extraktion	22
2.4.2. Gaschromatographie - Massenspektrometrie	23
2.5. Pharmakokinetische Methode	24
2.6. In vitro-Testverfahren	26
3. ERGEBNISSE	28
3.1. Konzentrations- und Resorptionsverlauf von Indometacin im Plasma nach Verabreichung unterschiedlicher Dosisformen	28
3.2. Resorptionsparameter	36
3.3. Korrelation von in vitro- und in vivo-Daten	43
3.4. Urindaten	52
3.5. Nebenwirkungen	53
4. DISKUSSION	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
6. LITERATURVERZEICHNIS	67
Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

1.1. Dosisform und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen

Beginn, Intensität und Dauer des therapeutischen Effekts der meisten Medikamente unterliegen starken Schwankungen, die sowohl von Eigenschaften des biologischen Systems als auch der Zubereitungsform abhängen. Während die physiologischen Parameter nicht ohne weiteres zu beeinflussen sind, können Faktoren der Resorption, die von der Dosisform abhängen, durch Veränderung der pharmazeutischen Zubereitung eines Arzneistoffs modifiziert werden. Im allgemeinen ist die Bioverfügbarkeit von Lösungen am größten, gefolgt von Tabletten, Kapseln und Suppositorien (GIBALDI, 1977). Es liegen jedoch auch Untersuchungen vor, die eine bessere Resorption aus Kapselpräparaten als auch Tabletten belegen (CALESNICK et al., 1965; ERNI und RITSCHER, 1977b).

Faktoren, welche die Bioverfügbarkeit einer Substanz in Abhängigkeit von der Applikationsart deutlich herabsetzen können, sind der first-pass-Effekt sowie die Inaktivierung des Arzneimittels im Darmlumen, beispielsweise durch Säurehydrolyse, bakterielle oder gastrointestinale Enzyme (ROWLAND, 1972; GIBALDI und PERRIER, 1974). Unabhängig davon können insbesondere kardiale, gastrointestinale und hepatische Erkrankungen die Bioverfügbarkeit verändern (WILKINSON und SCHWENKER, 1975; ROWLAND et al., 1976; WILKINSON, 1976).

Im allgemeinen ist die Annahme zulässig, daß zwischen Intensität der Wirkung eines Arzneimittels und dessen Konzentration im Plasma oder der seines aktiven Metaboliten ein Zusammenhang besteht. Die Konzentrations-Zeit-Kurve ist dann ein geeignetes Maß, um das Verhalten verschiedener Zubereitungsformen einer Substanz im Körper miteinander zu vergleichen und die Intensität der pharmakologischen oder therapeutischen Wirksamkeit der betreffenden Dosisform

abzuschätzen (AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 1972).

Zur Beschreibung des Plasmakonzentrationsverlaufs werden pharmakokinetische Modelle herangezogen. Diese sollen Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination einer Substanz mathematisch erfassen. Nach LOO und RIEGELMAN (LOO und RIEGELMAN, 1968; RIEGELMAN et al., 1968a; RIEGELMAN et al., 1968b) ist hierbei im allgemeinen der Organismus als Zweikompartmentensystem aufzufassen, bestehend aus einem zentralen und einem peripheren Kompartiment. Modelle höherer Ordnung führen nur zu einem relativ geringen Zuwachs an Genauigkeit, der den erforderlichen rechnerischen Mehraufwand in der Regel nicht rechtfertigt.

Unter Bioäquivalenz wird die therapeutische Gleichwertigkeit verschiedener Arzneiformen verstanden (LIPPOLD, 1981). Die Frage nach Bioäquivalenz verschiedener pharmazeutischer Formulierungen kann durch Vergleich ihrer Bioverfügbarkeit, Resorptionsgeschwindigkeit und maximalen Plasmakonzentration beantwortet werden. Vor allem bei schwerlöslichen Arzneistoffen und solchen, die eine minimale therapeutische Plasmakonzentration erfordern, sind derartige Untersuchungen von großer Bedeutung (RITSCHER, 1978).

In fester Form vorliegende Präparate erfordern in der Regel vor der Resorption Desintegrations- und Lösungsvorgänge, da ein Wirkstoff im allgemeinen nur in gelöster Form die Mukosa passieren kann (RETTIG, 1981). Die Resorption wird dann vorwiegend durch den nicht dissoziierten Teil eines Pharmakons bestimmt, wobei der Dissoziationsgrad von dessen pK- und von dem am Resorptionsort vorliegenden pH-Wert abhängt. Jedoch scheint auch für saure Arzneimittel die Resorption überwiegend aus dem Dünndarm, und nicht aus dem Magen zu erfolgen, obwohl im Dünndarm die dissoziierte Form überwiegt. Dies erklärt sich dadurch,



daß die Verweildauer eines Pharmakons im Magen im allgemeinen kürzer und die dort zur Resorption zur Verfügung stehende Oberfläche wesentlich kleiner ist als im Dünndarm. Ferner ist zu berücksichtigen, daß pH-Bedingungen, die Lösungsvorgänge schwacher Elektrolyte begünstigen, denjenigen entgegengesetzt sind, die ihre Permeation durch Lipoidbarrieren fördern (GIBALDI, 1979).

Sofern der Transport einer Substanz den Gesetzen der passiven Diffusion gehorcht, d.h. keine Sättigungskinetik vorliegt, können unterschiedliche Dosen bezüglich ihrer Bioverfügbarkeit miteinander verglichen werden. In diesen Fällen ist der Zeitpunkt des Auftretens maximaler Plasmakonzentrationen ($t_{\max}$) von der applizierten Dosis unabhängig. Bei aktiven Transportmechanismen ist ein Sättigungsphänomen zu beobachten, das bei steigender Dosis zu einer Abnahme der prozentual resorbierten Arzneimittelmenge führt. Da ein aktiver Transport nur jeweils in einem bestimmten Abschnitt des Gastrointestinaltrakts ("Resorptionsfenster") abläuft, müssen Substanzen, die einem solchen Transportmechanismus unterliegen, vollständig verfügbar, d.h. in Lösung gegangen sein, wenn sie den spezifischen Resorptionsort erreichen (GIBALDI, 1977).

Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit eines Pharmakons wird meist durch Vergleich der Fläche unter seiner Plasmaspiegelkurve (AUC) mit derjenigen eines bekannten Referenzpräparats ermittelt. Nach dem Gesetz der korrespondierenden Flächen von DOST (DOST, 1968) entsprechen sich, unter der Voraussetzung der Linearität von Verteilungs- und Eliminationsvorgängen, die Flächen unter der Plasmaspiegelkurve nach intravenöser und peroraler Applikation einer Substanz. Durch Vergleich mit der AUC der Standardzubereitung ergibt sich bei Verwendung eines i.v.-Standards die absolute, bei Verwendung einer peroral zu applizierenden Lösung oder eines bekannten

Präparats die relative Bioverfügbarkeit des zu untersuchenden Pharmakons (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1977; LIPPOLD, 1981).

Die Resorptionsgeschwindigkeit wird durch den Zeitpunkt $t_{\max}$ bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($c_{\max}$) beschrieben. Eine genauere Bestimmung ist durch die Ermittlung der Resorptionskonstanten k_a möglich. Besonders bei Kapselpräparaten, speziell Depotkapseln, ist die "lag-time", d.h. die Zeit bis zum Auftreten meßbarer Plasmaspiegel zu berücksichtigen. Diese Parameter werden meist mittels Computerprogramm unter Zugrundelegung eines offenen Zweikompartimentmodells ermittelt. Je langsamer die Resorption abläuft, desto eher ist eine Einschränkung der Bioverfügbarkeit zu erwarten. LIPPOLD gibt als Grenzwert eine Resorptionshalbwertszeit von 1,5 Stunden an (LIPPOLD, 1981).

Verschiedene Zubereitungsformen eines Arzneistoffs sind als bioäquivalent zu betrachten, wenn ihre dosiskorrigierte AUC sowie $t_{\max}$ und $c_{\max}$ weitgehend übereinstimmen.

Für viele Dosisformen verschiedener Wirkstoffe wurde nachgewiesen, daß die Freisetzung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Resorption darstellt (LEVY, 1961a; LEVY und HOLLISTER, 1964; CRESSMAN et al., 1969; GIBALDI und WEINTRAUB, 1970; CHEMBURKAR et al., 1976; ROTHE und SCHELLHORN, 1977; MÖLLER und LANGENBUCHER, 1982).

Die Löslichkeit einer Substanz wird im wesentlichen durch arzneistoffabhängige Größen wie pK-Wert, Vorliegen in amorpher oder kristalliner Form, polymorph, wasserfrei oder als Hydrat bzw. Solvat, als Salz, Ester etc. bestimmt (RITSCHER, 1978). Festarzneimittel enthalten in der Regel eine Reihe von Hilfsstoffen wie Füllmittel, Bindemittel, Sorptionsvermittler, Zerfalls- und Gleitmittel, die Wirkstoffabgabe und Bioverfügbarkeit einer Zubereitungsform

signifikant verändern können (LEVY und NELSON, 1961b; LEVY und JUSKO, 1965; GOLDBERG et al., 1966; LAPIDUS und LORDI, 1966; RITSCHER und SCHEFFLER, 1975; ERNI und RITSCHER, 1977b; SCHICKLING et al., 1977). Auch Tabletten-größe und -form sowie das Herstellungsverfahren haben Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung aus einem Präparat (RITSCHER, 1969; RITSCHER, 1973; ZOGLIO et al., 1976; ERNI und RITSCHER, 1977a; ERNI und RITSCHER, 1977b). Wird ein Arzneistoff nicht in Form einer gepressten Tablette, sondern als Überzug inerter Granula, die von einer Kapselhülle umgeben sind, verabreicht, so kann dadurch die Abhängigkeit der Resorption von der Magen-entleerungszeit vermindert und somit eine gleichmäßige Bioverfügbarkeit eines Pharmakons erreicht werden (BECHGAARD und LADEFOGED, 1978). Die Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit derart zubereiteter Arzneistoffe von der Gesamtoberfläche der Granula ist seit langem bekannt (NELSON et al., 1964).

Durch Verlangsamung und Verlängerung des Invasionsprozesses läßt sich bei Substanzen mit kurzer Eliminationshalbwertszeit das Dosierungsintervall vergrößern und damit die Patienten-Compliance verbessern. Bei diesen Präparaten mit verzögerter Freisetzung stellt die Wirkstoffabgabe den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Resorption dar (MEIER, 1981).

1.2. In vitro-Prüfung von Arzneimitteln

Zur pharmazeutischen Qualitätsprüfung von Fertigarzneimitteln sowie in dem Bemühen, Aussagen über die zu erwartende Bioverfügbarkeit pharmazeutischer Produkte machen zu können, sind die unterschiedlichsten Verfahren zur in vitro-Testung der Lösungskinetik von Pharmaka beschrieben worden (LEVY und HAYES, 1960; PERNAROWSKI et al., 1968; BAUN und WALKER, 1969; TINGSTAD und

RIEGELMAN, 1970; WITHEY, 1971; SHEPHERD et al., 1972; LUZZI und NEEDHAM, 1973; JOHNSON et al., 1974; LANGEN-UCHER und RETTIG, 1977; ROTHE und SCHELLHORN, 1977). Es gab auch Bemühungen, Faktoren der Resorption in vitro zu simulieren (DIBBERN und SCHOLZ, 1969; STRICKER, 1973; FALK und FÜRST, 1974; HO et al., 1977 und 1979). Die letztgenannten Verfahren sind experimentell aufwendig und konnten sich als Standardverfahren nicht durchsetzen. Ein wichtiges Ziel dieser Untersuchungen war und ist, langfristig aufwendige Bioverfügbarkeitsstudien an Probanden durch in vitro-Prüfverfahren ersetzen zu können. "Unglücklicherweise scheint es so viele Typen von Geräten zur Bestimmung der Auflösungsrate und Variationen von gebräuchlichen Geräten zu geben, wie Prüfer, die Auflösungsphänomene studieren" (WAGNER, 1977). Die Notwendigkeit von in vitro-Prüfverfahren bei der Entwicklung neuer Medikamente und zur Produktionskontrolle bereits zugelassener Medikamente wird heute allgemein anerkannt, während ihr Informationswert bezüglich der Vorhersagbarkeit von Bioäquivalenzunterschieden auf Grund von in vitro-Testverfahren umstritten ist (STRICKER, 1976). Die amerikanische "Food and Drug Administration" (FDA) vertritt die Auffassung, daß im allgemeinen bei Anwendung eines geeigneten in vitro-Testverfahrens eine Korrelation der Lösungskinetik einer Zubereitungsform mit ihren Bioverfügbarkeitsdaten erwartet werden kann (CABANA und O'NEILL, 1980).

Das amerikanische Arzneibuch USP XX / NF XV beschreibt die Drehkörbchen-, die Paddle-Methode und den Zerfallstester und nennt eine Reihe von Arzneimitteln, die in Abhängigkeit von der jeweiligen Arzneiform unter detailliert aufgeführten Bedingungen zu untersuchen sind. Für Indometacin-Kapseln ist dort nur die Prüfung mittels Zerfallstester vorgesehen (Prüfmedium 1 Teil Phosphatpuffer pH 7,2 + 4 Teile H₂O, 750 ml, 10 mesh; Anforderung: 80% nach 15 min) (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1980).

Mit einer Änderung der Monographie des Amerikanischen Arzneibuchs wird nun für die Untersuchung von Indometacin-Kapseln die Drehkörbchenmethode (100 U/min bei ansonsten gleichbleibenden Bedingungen; Anforderung: 80% nach 20 min) vorgeschrieben (THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1982).

Auch die Britische Pharmakopoe führt einige Substanzen auf, deren Zubereitungsformen als Tablette bzw. Kapseln mittels einer bezüglich des Prüfgefäßes modifizierten Drehkörbchenmethode getestet werden sollen (BRITISH PHARMACOPEIA, 1980).

Die "FDA" nennt im "Federal Register" eine Reihe von Problemärzneistoffen, für die Prüfungen der Lösungskinetik und der biologischen Verfügbarkeit nachzuweisen sind. Unter bestimmten Bedingungen ist auch der Vertrieb eines Arzneimittels gestattet, das den vorgeschriebenen in vitro-Standards nicht genügt. In diesen Fällen hat der Hersteller die Bioäquivalenz des Produkts durch Testung dreier aufeinanderfolgender Chargen in vivo nachzuweisen, wobei als Standard ein Präparat zu verwenden ist, das den in vitro-Kriterien genügt. Außerdem muß ein in vitro-Test entwickelt werden, der die Gleichheit der einzelnen Chargen gewährleisten soll (FDA, 1977).

Das Deutsche und Europäische Arzneibuch enthalten derzeit bezüglich der Freisetzungskinetik von Arzneimitteln noch keinerlei Vorschriften. Das Bundesgesundheitsamt fordert jedoch für neu zuzulassende Arzneimittel eine Dokumentation ihrer Lösungskinetik nach den derzeit gängigen Verfahren, wie sie im Deutschen Arzneimittel-Codex beschrieben sind (DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX 1979, 3. ERGÄNZUNG, 1983).

Allgemeine Anforderungen zur Lösungskinetik von Tabletten und Kapseln, für die keine anderen Vorschriften vorliegen, sind dem Pharmacopeial Forum zu entnehmen. Für Untersuchungen in der Paddle- und Drehkörbchenapparatur wird die Freisetzung von mindestens 75 Prozent der Wirkstoffmenge

innerhalb von 45 Minuten gefordert (USP POLICY ON

DISSOLUTION STANDARDS, 1981). Für Retardpräparate gelten diese Richtlinien nicht. Für solche Zubereitungsformen werden zur Zeit Kriterien diskutiert, die in Zukunft eine Beurteilung ihres in vitro-Freisetzungsverhaltens ermöglichen sollen (PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS - COMMENTS RECEIVED, 1983).

Die USP sieht dazu allgemeine Richtlinien vor, die sich an dem vom Hersteller angegebenen Dosierungsintervall orientieren. So sollen beispielsweise in der Mitte des Dosierungsintervalls bei der Untersuchung in der Paddel- oder Drehkörbchenapparatur zwischen 45 und 75 Prozent des Wirkstoffs in Lösung gegangen sein. Für Arzneistoffe und deren Zubereitungsformen, auf die sich wegen ihrer chemischen oder physiologischen Eigenschaften oder wegen einer schnelleren Freisetzung diese Richtlinien nicht anwenden lassen, sollen die experimentellen Untersuchungsbedingungen in den jeweiligen individuellen Monographien festgelegt werden. Für Indometacin-Depotformen sollen die allgemeinen Richtlinien gelten. Wie für eine Reihe anderer Wirkstoffe soll eine Monographie erarbeitet werden, die zu verwendende Prüfapparatur und das Prüfmedium festlegt (USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS, 1983).

Eine internationale Arbeitsgruppe der Föderation Internationaler Pharmaceutique (F.I.P.) ist derzeit bemüht, die Kriterien zur Prüfung der Lösungskinetik von ArzneimitteIn weltweit zu standardisieren und hat zu diesem Zweck Richtlinien zur in vitro-Testung von Tabletten und Kapseln erarbeitet, die gleichzeitig als Anregung für die Europäische Arzneibuch-Kommission gedacht sind. Die Arbeitsgruppe empfiehlt, diese als Leitlinien bei der ArzneimitteInentwicklung, der Freigabe von ArzneimitteIn-
chargen in der Industrie, bei der Überwachung im Verkehr befindlicher FertigarzneimitteIn und der Erarbeitung nationaler und internationaler Arzneibuchvorschriften zu

innerhalb von 45 Minuten gefordert (USP POLICY ON DISSOLUTION STANDARDS, 1981). Für Retardpräparate gelten diese Richtlinien nicht. Für solche Zubereitungsformen werden zur Zeit Kriterien diskutiert, die in Zukunft eine Beurteilung ihres in vitro-Freisetungsverhaltens ermöglichen sollen (PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS - COMMENTS RECEIVED, 1983).

Die USP sieht dazu allgemeine Richtlinien vor, die sich an dem vom Hersteller angegebenen Dosierungsintervall orientieren. So sollen beispielsweise in der Mitte des Dosierungsintervalls bei der Untersuchung in der Paddle- oder Drehkörbchenapparatur zwischen 45 und 75 Prozent des Wirkstoffs in Lösung gegangen sein. Für Arzneistoffe und deren Zubereitungsformen, auf die sich wegen ihrer chemischen oder physiologischen Eigenschaften oder wegen einer schnelleren Freisetzung diese Richtlinien nicht anwenden lassen, sollen die experimentellen Untersuchungsbedingungen in den jeweiligen individuellen Monographien festgelegt werden. Für Indometacin-Depotformen sollen die allgemeinen Richtlinien gelten. Wie für eine Reihe anderer Wirkstoffe soll eine Monographie erarbeitet werden, die die zu verwendende Prüfapparatur und das Prüfmedium festlegt (USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS, 1983).

Eine Internationale Arbeitsgruppe der Fédération Internationale Pharmaceutique (F.I.P.) ist derzeit bemüht, die Kriterien zur Prüfung der Lösungskinetik von Arzneimitteln weltweit zu standardisieren und hat zu diesem Zweck Richtlinien zur in vitro-Testung von Tabletten und Kapseln erarbeitet, die gleichzeitig als Anregung für die Europäische Arzneibuch-Kommission gedacht sind. Die Arbeitsgruppe empfiehlt, diese als Leitlinien bei der Arzneimittelentwicklung, der Freigabe von Arzneimitteln in der Industrie, bei der Überwachung im Verkehr befindlicher Fertig Arzneimittel und der Erarbeitung nationaler und internationaler Arzneibuchvorschriften zu

faster than the subsequent absorption step, has no influence on the resulting plasma function. Only when comparable or slower than absorption, will it become the rate-limiting step and affect the curve shape; in particular $t_{\max}$ and $c_{\max}$. Even then, however, the area under the plasma curve is not affected: The extend of bioavailability is independent of the rate of release as long as the system is linear and the residence time in the absorbing part of the g.i. tract is sufficient."

(SECTION FOR CONTROL LABORATORIES AND THE SECTION OF INDUSTRIAL PHARMACISTS OF THE F.I.P., 1981).

1.3. Indometacin

Indometacin ist ein methyliertes Indolessigsäurederivat, das 1963 zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in die Therapie eingeführt wurde (SHEN et al., 1963). Verschiedene Autoren berichteten über eine Linderung der Beschwerden bei rheumatoider Arthritis, Arthrose, Spondylitis ankylosans, Osteoarthritis, Arthritis psoriatica und im akuten Gichtanfall (HART und BOARDMAN, 1963; ROTHERMICH, 1963; CATOGGIO et al., 1964; PERCY et al., 1964; WANKA et al., 1964; ROTHERMICH, 1966b). In anderen Arbeiten wurde die Wirksamkeit von Indometacin in der Therapie der rheumatoiden Arthritis in Frage gestellt (DONNELLY et al., 1967; O'BRIEN, 1968). Tatsächlich scheinen die Behandlungsergebnisse bei Spondylitis ankylosans und Arthrosen besser zu sein als diejenigen bei der rheumatoiden Arthritis (FÜLGRAFF und PALM, 1979).

Mittlerweile hat sich das Indikationsgebiet für Indometacin erweitert. Seit einigen Jahren wird es mit Erfolg zur Therapie eines Ductus arteriosus Botalli persistens bei Frühgeborenen in der Kinderheilkunde eingesetzt (FRIEDMAN et al., 1976; HEYMANN et al., 1976). Auch bei

verwenden. Es werden die (gegenüber derjenigen der USP geringfügig modifizierte) Paddle- und die Durchflußmethode beschrieben (SECTION FOR CONTROL LABORATORIES AND THE SECTION OF INDUSTRIAL PHARMACISTS OF THE F.I.P., 1981).

Neben der Kontrolle der pharmazeutischen Qualität von Medikamenten sollen diese Verfahren bei Produkten, deren Lösungsgeschwindigkeit den limitierenden Schritt bei der Resorption darstellt, in der Lage sein, Vorhersagen über die zu erwartende Bioverfügbarkeit eines Präparats zu machen. Voraussetzung für die Gültigkeit solcher Vorhersagen sind, nach F.I.P., den physiologischen Bedingungen möglichst weitgehend angenäherte Prüfverfahren, die ihrerseits wieder durch das über die physiologischen Verhältnisse vorhandene Wissen und den erforderlichen experimentellen Aufwand begrenzt sind. Faktoren wie beispielsweise das Resorptionsvermögen für die gelöste Substanz gehen in diese Art von Untersuchung nicht ein, können jedoch die Korrelation der in vitro-Testergebnisse mit der tatsächlichen Bioverfügbarkeit in vivo beeinflussen.

Für eine umfassende Einschätzung der Bioverfügbarkeit bzw. Bioäquivalenz von Arzneimitteln wird daher die Erstellung einer Eichkurve gefordert, die ausgehend vom in vitro-Test eine zuverlässige Vorhersage des in vivo Verhaltens eines Präparats erlaubt. In vitro gefundene Unterschiede sollen durch in vivo-Untersuchungen und umgekehrt überprüft werden. Mangelhafte Korrelation zwischen beiden Verfahren ist trotz optimaler Wahl der in vitro-Prüfbedingungen möglich. Dies kann durch Spaltung der Substanz im Gastrointestinaltrakt, Vorliegen als Komplex am Resorptionsort, ausgeprägten first-pass Effekt etc. (GIBALDI et al., 1971) bedingt sein.

Bezüglich der Anwendbarkeit von in vitro-Verfahren zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit einer Substanz stellt die Arbeitsgruppe fest: "Dissolution, as long as it is

abzuschwächen (BECHGAART et al., 1982). Verschiedene Autoren sind der Meinung, daß eine Applikationsart, die die Magenpassage vermeidet, das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkung deutlich herabsetzt (HOLT und HAWKINS, 1965; WHITEHOUSE und HART, 1965; WOOLF, 1965; ROTHERMICH, 1971; VERBEECK et al., 1983).

Als therapeutisch erforderliche Dosis werden 75-200 mg Indometacin täglich angegeben (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1980 ADDENDUM 1982; GOODMAN GILMAN et al., 1980). Es wird empfohlen, die Dosis beginnend mit 2 x 25 mg p.o. langsam zu steigern und die Substanz fraktioniert zu den Mahlzeiten oder unmittelbar danach zu verabreichen, um das Risiko gastraler Irritationen zu verringern.

Indometacin wird nach peroraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert, wobei ausgeprägte intra- und interpersonelle Schwankungen zu beobachten sind (ALVAN et al., 1975; KWAN et al., 1976; HELLEBERG, 1981). Der maximale Plasmaspiegel wird nach spätestens zwei Stunden erreicht. EMORI und Mitarbeiter beschreiben eine Verzögerung der Peak-Konzentrationen im Plasma bei Gabe von Indometacin während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit, gleichzeitig mit Antacida sowie bei steigender Einzeldosis, ohne daß damit eine Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit der Substanz verbunden ist (EMORI et al., 1976).

Suppositorien sind zu 75 (HOLT und HAWKINS, 1965) bis 100 Prozent (ALVAN et al., 1975) verfügbar. Einige Autoren stellten eine schnellere Resorption aus Suppositorien gegenüber oralen Zubereitungen von Indometacin fest (HOLT und HAWKINS, 1965; KWAN et al., 1976), die von ALVAN und Mitarbeitern nicht bestätigt wurde (ALVAN et al., 1975).

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Indometacin und anderen Arzneimitteln, insbesondere Acetylsalicylsäure, waren Gegenstand zahlreicher Publikationen mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, über die VERBEECK und Mitarbeiter

ansonsten therapieresistentem Fieber bei Morbus Hodgkin hat sich die Substanz als nützlich erwiesen (GOODMAN GILMAN et al., 1980).

Indometacin steht in der Reihe der nichtsteroidalen Antiphlogistika, deren Wirkung auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese beruht und verfügt über antiphlogistische, analgetische sowie antipyretische Potenz. Es vermindert außerdem die Beweglichkeit polymorphkerniger Leukozyten und die Thrombozytenaggregation, entkoppelt in toxischen Dosen die oxydative Phosphoryllierung und hemmt die Biosynthese von Mukopolysacchariden (SHEN und WINTER, 1977); RANE et al., 1978; GOODMAN GILMAN et al., 1980).

Die Anwendung von Indometacin wird durch häufig auftretende unerwünschte Wirkungen limitiert, die bei etwa 20 Prozent der Patienten das Absetzen des Präparats erfordern. Es wurde vor allem über zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Verstimmung, Schläfrigkeit und Verschwommensehen sowie gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Dyspepsie, Schmerzen, Ulcerationen im gesamten oberen Magendarmtrakt und gastrointestinale Blutungen berichtet (HART und BOARDMAN, 1963; CLARK, 1964; LÖVGREN und ALLANDER, 1964; BOARDMAN und HART, 1967; GOODMAN GILMAN et al., 1980). Vereinzelt scheinen auch Depressionen, Halluzinationen, epileptische Anfälle, Blutbildveränderungen, allergische Reaktionen und Aktivierung von Infektionen aufgetreten zu sein (SOLOMON, 1966; THOMPSON und PERCY, 1966; GOODMAN GILMAN et al., 1980). Die Nebenwirkungen setzen meist zwei bis drei Tage nach Behandlungsbeginn ein, teilweise jedoch auch früher, lassen sich oft durch Reduktion der Dosis mindern und sistieren nach Beendigung der Therapie (HART und BOARDMAN, 1963; PERCY et al., 1964; ROTHERMICH, 1966a; BOARDMAN und HART, 1967). Zubereitungsformen, die Indometacin verzögert freisetzen und so toxische Blutspiegelspitzen vermeiden, bieten nach Auffassung von BECHGAARD und Mitarbeitern Möglichkeiten, die unerwünschten Wirkungen

Der Wirkstoff wird beim Menschen im wesentlichen durch Demethylierung mit anschließender Deacetylierung abgebaut. Direkte Deacetylierung spielt demgegenüber eine untergeordnete Rolle. Ungefähr 30 Prozent der applizierten Dosis werden zu etwa gleichen Teilen als freies bzw. konjugiertes Indometacin renal eliminiert (DUGGAN et al., 1972). Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduktion erforderlich (BENNET et al., 1977). Im Stuhl wird Indometacin fast ausschließlich in Form seiner Metaboliten Desmethy lindometacin, Desmethyl-desbenzoylindometacin und - in geringerem Umfang - Desbenzoylindometacin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit wird in neueren Studien mit im Mittel sechs bis sieben Stunden angegeben, variiert jedoch intra- und interindividuell erheblich (ALVAN et al., 1975; VERBEECK et al., 1983).

BECHGAARD und Mitarbeiter stellten fest, daß Kapselpräparate, die mit einem magensaftresistenten Überzug versehene Pellets enthielten, dieselbe Bioverfügbarkeit aufwiesen wie ein als Referenz eingesetztes Standard-Kapselpräparat, obwohl die Resorption aus diesen Zubereitungsformen wesentlich langsamer erfolgte als aus dem Standard-Medikament. Die langsamere Resorption korrelierte in dieser Studie mit einer verzögerten Freisetzung in vitro (BECHGAARD et al., 1982). ROWE und CARLESS untersuchten die in vitro-Freisetzungsraten von Mikrokapsel-Formulierungen, die mit abnehmender Kerngröße und zunehmender Oberfläche schneller freisetzten. Trotz ihrer unterschiedlichen Lösungskinetiken waren die beiden auch in vivo getesteten Zubereitungsformen bioäquivalent (ROWE und CARLESS, 1981).

eine Übersicht geben (VERBEECK et al., 1983). Während in einigen Studien eine Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit peroral oder rektal verabreichten Indometacins bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure gefunden wurde (JEREMY und TOWSON, 1970; KALDESTAD et al., 1975; KWAN et al., 1978), stellten CHAMPION, LINDQUIST und GARNHAM mit ihren jeweiligen Mitarbeitern keine derartigen Interferenzen fest (CHAMPION et al., 1972; LINDQUIST et al., 1974; GARNHAM et al., 1975).

Zur pharmakokinetischen Beschreibung von Indometacin wird ein offenes Zweikompartimentmodell herangezogen, da nach oraler und rektaler Applikation der Substanz ein biphasischer Plasmaspiegelverlauf zu verzeichnen ist. Nach Erreichen des Plasma-Peaks nimmt die Konzentration infolge von Verteilungsvorgängen zuerst rasch und etwa acht Stunden nach Applikation dann langsamer ab, was neben Rückverteilungsvorgängen aus dem peripheren Kompartiment auch teilweise durch das Vorhandensein eines enterohepatischen Kreislaufs bedingt sein kann. Ein solcher Mechanismus könnte auch die bei halblogarithmischer Auftragung oft feststellbare mangelnde Linearität der Eliminationsphase erklären (ALVAN et al., 1975), die die Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit erschwert. Demgegenüber vertreten DUGGAN und Mitarbeiter die Auffassung, daß beim Menschen kein nennenswerter enterohepatischer Kreislauf für Indometacin existiert (DUGGAN et al., 1972).

Indometacin weist eine Plasmaproteinbindung von 90 Prozent (HVIDBERG et al., 1972) bzw. 99 Prozent (RANE et al., 1978) sowie eine ausgeprägte Gewebsbindung auf. Zur Erklärung dieser starken Gewebsbindung wurde die Annahme eines "hypothetischen Organs" neben dem zentralen und peripheren Kompartiment vorgeschlagen (DUGGAN et al., 1972). Ein "hypothetisches Organ" könnte auch das gegenüber der meßbaren Plasmaclearance verzögerte Auftreten von Indometacin und seinen Metaboliten im Urin interpretieren (KWAN et al., 1976).

2. MATERIAL UND METHODEN

Es wurden insgesamt neun verschiedene Zubereitungsformen von Indometacin untersucht. Die erste Versuchsreihe (Februar bis April 1981) umfasste die Präparate

- Hartgelatine kapsel V 1631 2 x 25 mg (Stada)
- Retard pellets 5PD/S90/3 75 mg (Stada)
- Indometacin-Suppositorien S 9 100 mg (Stada)
- Amuno^(R)-Suppositorien U 3302 100 mg (MSD, Sharp & Dohme).

In einem zweiten Durchgang (September bis Dezember 1981) wurden die Zubereitungsformen

- Weichgelatine kapsel V 13178 50 mg (Scherer)
- Weichgelatine kapsel V 13270 50 mg (Scherer)
- Indometacin-Lösung I 50 mg sowie
- Indoremed^(R)-Kapseln 5002/80/5/12 50 mg (Remed Econerica) getestet.

In einer dritten Versuchsreihe im November/Dezember 1982 wurde den über die gesamte Versuchsdauer gleichgebliebenen Probanden als oraler Standard die Indometacin-Lösung II verabreicht. Außerdem wurde denjenigen Versuchspersonen, die während der zweiten Versuchsreihe das Präparat noch nicht erhalten hatten, Indoremed^(R) appliziert.

2.1. Probanden

An den Versuchen nahmen sechs gesunde Probanden im Alter zwischen 23 und 33 Jahren teil, die entsprechend der Menschenrechtskonvention von Helsinki aufgeklärt worden waren und schriftlich ihr Einverständnis gegeben hatten.

Bei allen Versuchspersonen wurden anamnestisch und durch ausführliche Laboruntersuchungen schwere oder chronische Krankheiten ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Versuche nahmen sie keine Medikamente, noch hielten sie eine Diät ein oder machten einen Infekt durch. Bei keinem der

1.4. Ziel der Arbeit

Seit 1977 werden vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn Untersuchungen zum in vitro-Freisetzungsverhalten von Fertigarzneimitteln durchgeführt (STEINBACH und MÖLLER, 1977a; STEINBACH und MÖLLER, 1977b). Im Rahmen einer solchen Qualitätsprüfung waren völlig unterschiedliche Freisetzungskinetiken einiger Indometacin-Präparate aufgefallen. Die Frage, ob sich daraus auf ebensolche Differenzen in deren Bioverfügbarkeit schließen ließe, ergaben die vorliegende Studie.

An gesunden Probanden sollen die Bioverfügbarkeit verschiedener Dosisformen von Indometacin und deren Resorptionsparameter ermittelt und zu in vitro-Prüfergebnissen der entsprechenden Pharmaka in Beziehung gesetzt werden. Es soll geklärt werden, ob in vitro-Untersuchungen von Indometacin-Präparaten nach den derzeit gängigen Verfahren Vorhersagen über deren Bioverfügbarkeit in vivo erlauben.

- (C) Indometacin-Suppositorien S 9 100 mg (Stada)
Dosierung: 1 Suppositorium
Probanden: wie bei (A)
- (D) Amuno^(R)-Suppositorien U 3302 100 mg (Sharp & Dohme)
Dosierung: 1 Suppositorium
Probanden: wie bei (A) .
- (E) Weichgelatine kapsel (WK) V 13178 50 mg (Scherer)
Dosierung: 1 Kapsel
Einnahme mit ca. 100 ml Wasser
Probanden: wie bei (A)
- (F) Weichgelatine kapsel (WK) V 13270 50 mg (Scherer)
Dosierung: 1 Kapsel
Einnahme mit ca. 100 ml Wasser
Probanden: wie bei (A)
- (G) Indometacin-Lösung I (Zentrallaboratorium Eschborn)
Dosierung: 50 mg
Hersteller: 50 mg Indometacin-Pulver (Sharp & Dohme)
wurden in Glasfläschchen mit 20 ml
reinem Äthanol geschüttelt. Die Probanden
tranken die Lösung direkt aus dem Be-
hältnis und spülten mit 2 x 40 ml Wasser
nach.
Probanden: wie bei (A)
- (H) Hartgelatine kapsel (HK) Indoremed^(R) 5002/80/5/12
50 mg (Remed Econerica)
Dosierung: 1 Kapsel
Einnahme mit ca. 100 ml Wasser
Probanden: wie bei (A)

Jede Zubereitungsform wurde allen Probanden einmal appli-
ziert. Die Indometacin-Lösung II (S) wurde als oraler
Standard eingesetzt.

Probanden bestand eine Ulcusanamnese. Sämtliche Standard-Laborparameter waren sowohl bei zwischenzeitlichen Kontrollen als auch nach Versuchsende im Normbereich.

Probanden:	(1)	B.S.	♂	33 J	72 kg	180 cm
	(2)	W.F.	♂	24 J	79 kg	180 cm
	(3)	C.M.	♀	27 J	62 kg	169 cm
	(4)	M.G.	♂	24 J	78 kg	192 cm
	(5)	J.E.	♂	23 J	72 kg	179 cm
	(6)	Br.L.	♀	24 J	59 kg	164 cm

(Werte bei Versuchsbeginn)

2.2. Präparate

(S) Indometacin-Lösung II (Zentrallaboratorium Eschborn)

Dosierung: 50 mg

Herstellung: 50 mg Indometacin-Pulver (Sharp & Dohme) wurden in 5 ml reinem Äthanol klar gelöst und anschließend in 150 ml Lösungsmittel geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde aus 1,45 g Dinatriumhydrogenphosphat und 0,21 g Kaliumdihydrogenphosphat unter Zugabe von 144,84 g Wasser hergestellt. Die Probanden tranken die Lösung direkt aus dem Behältnis und spülten mit Wasser nach.

(A) Hartgelatine kapsel (HK) V 1631 25 mg (Stada)

Dosierung: 2 Kapseln à 25 mg

Einnahme mit ca. 100 ml Wasser

Probanden: B.S.; W.F.; C.M.; M.G.; J.E.; Br.L.

(B) Retardpellets 5PD/S90/3 75 mg (Stada)

Dosierung: 1 Kapsel

Einnahme mit ca. 100 ml Wasser

Probanden: wie bei (A)

Zunächst wurde ein Venenverweilkatheter (Braunüle^(R) v Luer; Ø 1,2 mm) gelegt und der Nullwert entnommen sowie bei Präparat (A) bis (D) die Blase entleert. Anschließend erfolgte die Medikamenteneinnahme bzw. Applikation der Suppositorien. Nach vier Stunden erhielten die Probanden ein kliniksübliches Mittagessen. Nach Entnahme des 5-Stundenwerts erfolgte bzgl. der Ernährung keine Restriktion mehr. Die Trinkmenge sollte am Versuchstag 1500 ml betragen, was sich - durch sehr unterschiedliche Trinkgewohnheiten bedingt - allerdings nur annähernd erreichen ließ. Am Vorabend sowie am Versuchstag selbst, sollte kein Alkohol konsumiert werden.

2.3.1. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten vor Versuchsbeginn sowie 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 7,0; 9,0; 12,0 und 24,0 Stunden nach Verabreichung des Medikaments. Ab dem vierten Versuchstag wurde eine zusätzliche Blutentnahme nach 3,5 Stunden und 16 Stunden, ab Präparat (E) eine weitere nach 6 Stunden vorgenommen.

Die Blutentnahmen (jeweils ca. 10 ml) erfolgten durch den Verweilkatheter, wobei die ersten 1-2 ml verworfen wurden, spätere Blutentnahmen durch Venenpunktion. Die Braunüle wurde mittels, mit heparinisierter 0,9%iger Kochsalzlösung (5000 IE auf 100 ml) versehener, 2 ml-Einwegspritzen offengehalten, mit denen nach der Blutentnahme der Katheter durchgespült wurde und die bis zur folgenden Blutentnahme dort verblieben. Auf diese Weise wurden den Probanden, über neun Stunden verteilt, maximal 1500 IE Heparin intravenös zugeführt.

Die Gerinnung wurde durch Zugabe von 0,05 ml Thrombophob^(R) (≅ 250 IE) zu jeder Blutprobe verhindert.

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, an einem Versuchstag alle Probanden zu belasten. Die untenstehende Aufstellung zeigt demnach die Reihenfolge an, in der den Versuchspersonen die einzelnen Präparate verabreicht wurden. Zwischen den Belastungen lag jeweils mindestens eine Woche. Die ersten beiden Versuchsreihen wurden randomisiert.

Versuchsplan

Versuchsreihe	Proband					
	B.S.	W.F.	C.M.	M.G.	J.E.	Br.L.
	(B)	(C)	(C)	(B)	(B)	(B)
Febr. bis	(C)	(B)	(D)	(A)	(C)	(D)
April '81	(A)	(D)	(B)	(C)	(D)	(C)
	(D)	(A)	(A)	(D)	(A)	(A)
	(G)	(E)	(E)	(F)	(G)	(E)
Sept. bis	(E)	(G)	(F)	(G)	(E)	(F)
Nov. '81	(F)	(F)	(G)	(E)	(F)	(G)
	(H)	(H)	(H)			
Nov./	(K)	(K)	(K)	(K)	(K)	(K)
Dez. '82				(H)	(H)	(H)

2.3. Versuchsaufbau

In der Woche vor Beginn der jeweiligen Versuchsreihe hatten ausführliche Laboruntersuchungen bei keinem der Probanden pathologische Werte ergeben.

Am Versuchstag blieben die Probanden bis zum Mittagessen nüchtern und tranken bis dahin nur Mineralwasser. Am Tag zuvor hatten sie sich in üblicher Weise ernährt. Am Vorabend sollte ab 22,00 Uhr keine Nahrungsaufnahme mehr erfolgen.

2.4. Analytik

Die Analytik von Indometacin wurde im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie durchgeführt. Bei Blut- und Urinproben wurde jeweils der Spiegel an unveränderter Substanz gemessen. Konjugiertes Indometacin und Metaboliten wurden mit der im folgenden beschriebenen Methode nicht bestimmt.

2.4.1. Extraktion

a) Blutproben

2,0 ml Plasma wurden mit 0,5 ml 0,1N Salzsäure und 4,0 ml Äthylacetat versetzt, 15 Minuten geschüttelt und anschließend 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Die organische Phase wurde verworfen. Nach Zugabe von 2 ml Pufferlösung pH 5 (Ph.Eur.) wurde mit 4 ml Äthylacetat 30 Minuten geschüttelt, 10 Minuten zentrifugiert und von der überstehenden organischen Phase 3,5 ml abgezogen. Vor dem Eindampfen wurden 200 ng Ibuprofen, in Methanol gelöst, als innerer Standard zugegeben. Der Rückstand wurde in 50 µl Trimethylanilinhydroxid bzw. Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (jeweils 0,2 molar in Methanol) aufgenommen und im Ultraschallbad gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei 60°C wurden 5 µl dieser Lösung zur gaschromatographisch-massenspektrometrischen Bestimmung von Indometacin eingesetzt.

2.3.2. Urinproben

Urin wurde bei Präparat (A) bis (D) gesammelt. Die Blasenentleerung erfolgte stets im Anschluß an die Blutentnahme, wenn eine solche zum gleichen Zeitpunkt vorgesehen war."

Vor der Medikamentenapplikation entleerten die Probanden ihre Blase (Nullwert). Nach Einnahme der Präparate wurden folgende Sammelperioden eingehalten: 0-1; 1-2; 2-4; 4-6; 6-8; 8-12; 12-24 und 24-48 Stunden.

Sowohl Blutentnahmen als auch Blasenentleerung waren in der Regel pünktlich. Abweichungen wurden im Versuchsprotokoll festgehalten, wegen ihres geringen Ausmaßes jedoch bei der späteren Auswertung nicht berücksichtigt.

2.3.3. Weiterverarbeitung der Proben

a) Blutproben

Die Blutproben wurden in mit Parafilm versehenen Plastikröhrchen zehn Minuten lang bei 2000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde mit Einmalpipetten das überstehende Serum in Kunststoffröhrchen abpipettiert, diese mit Plastikstöpseln verschlossen und bei -20° tiefgefroren.

b) Urinproben

Der in Plastikbehältnissen befindliche Urin wurde aufgeschüttelt, die Menge gemessen und von jeder Probe einige Milliliter in Plastikfläschchen mit Schraubverschluß abgefüllt und ebenfalls tiefgefroren.

Emissionsstrom 0,8 mA und die SEV (Verstärker-) Spannung (Sekundär-Elektronen-Vervielfacher) 2300 V.

Der dem Gerät angeschlossene Rechner druckt die den einzelnen Peaks zugehörnde Retentionszeit, ihre Intensität - bezogen auf den inneren Standard, der gleich 100 Prozent gesetzt wird - und ihre Masse aus. Für den Konzentrationsbereich von 10-5000 ng/ml Plasma wurde Linearität nachgewiesen.

2.5. Pharmakokinetische Methode

Die Werte für die Zeit bis zum Auftreten maximaler Konzentrationen ($t_{\max}$), die zu diesem Zeitpunkt gemessene Konzentration ($c_{\max}$), die Geschwindigkeitskonstante für die Resorption (k_a) und die Zeit bis zum Auftreten meßbarer Plasmaspiegel ("lag-time") wurden mittels Computerprogramm (Rechenverfahren "Topfit", Tischrechner 2200 MVP - 16 der Firma Wang) unter Zugrundelegung eines offenen Zweikompartimentmodells bestimmt. Die Bioverfügbarkeit wurde mit zwei verschiedenen Methoden (Vergleich der Flächen unter der Plasmaspiegelkurve und Deconvolution) ermittelt. Die Flächenberechnungen (Fläche von 0-16 Stunden) wurden nach der Trapezregel vorgenommen. Für die jeweiligen Probanden und Präparate wurden auf halblogarithmischem Papier die Plasmakonzentrationen gegen die Zeit aufgetragen, um so die Distributions- von der Eliminationsphase sicher unterscheiden zu können. Waren nach 16 Stunden keine meßbaren Konzentrationen vorhanden oder wurde die Blutentnahme zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt, so wurde der Wert für 16 Stunden unter Zugrundelegung eines Zweikompartimentsystems extrapoliert. Die Flächen unter der Kurve wurden für die Dosis normalisiert, wobei davon ausgegangen wurde, daß bei doppelter Dosis auch eine Verdoppelung der Plasmakonzentration zu erwarten ist. Lösung II wurde als Referenz eingesetzt.

b) Urinproben

1 ml Urin wurde mit 0,15 ml 0,25N HCl versetzt, mit 4 ml Äthylacetat 20 Minuten geschüttelt, 15 Minuten zentrifugiert und die organische Phase verworfen. Die Weiterverarbeitung erfolgte wie für die Blutproben angegeben.

2.4.2. Gaschromatographie - Massenspektrometrie

Die gaschromatographische Trennung von Indometacin wurde mittels eines Varian Gaschromatograph 3700 durchgeführt. Das Gerät besitzt eine mit 4% SE - 52 auf Chromosorb W, 80-100 mesh, beschichtete Chromatographiesäule (1 m Glas/Ø 2 mm), durch die als Eluationsmittel ein Trägergas (Helium, 30 ml/min) geleitet wird, das in Dampfform vorliegende Substanzen in Abhängigkeit von ihrer Affinität zu SE - 52 durch die Säule transportiert. Das Temperaturprogramm umfasst 140°-280°C; die Temperatur des Übergangsstücks beträgt 300°C, die der Ionenquelle 250°C. Für dieses Verfahren sind daher nur thermisch stabile Stoffe mit relativ niedrigem Verdampfungspunkt geeignet. Die aufgetrennten Substanzen - Indometacin erscheint mit einer Retentionszeit von 1,9 Minuten, Ibuprofen nach 3,6 Minuten - werden durch ein Übergangsstück direkt in die Ionenquelle eingebracht, die Bestandteile des angeschlossenen Massenspektrometers (MAT 44) ist.

Vor Beginn der Bestimmungen wurden mittels verschiedener Indometacin-Konzentrationen Eichreihen erstellt. Der beim jeweiligen Nullwert gemessene Spiegel ("Hintergrundrauschen") wurde bei der betreffenden Meßreihe abgezogen. In der extrem luftleeren Ionenquelle (10^{-9} bar) wurde Indometacin gespalten, der Fragmentpeak mit der größten Intensität gemessen und über den Ibuprofen-Standard angeglichen. Die Kathodenspannung betrug 80 eV; der

Input-Funktion nicht von der Form der Systemfunktion abhängt (VAUGHAN und DENNIS, 1978).

Zur Berechnung der Freisetzung der zu testenden Zubereitungsform werden die Werte der Plasmaspiegelfunktion nach peroraler Applikation der Standardlösung durch die verabreichte Dosis dividiert und auf diese Weise auf eine Einheitsdosis normiert. Die erhaltenen Einheitsimpuls-Antwortfunktionen werden durch gleichzeitige Auswertung mit den Plasmaspiegeln der zu testenden Präparate verglichen und so deren Freisetzungsverlauf bestimmt. Dieser wird in Prozent der Standardlösung angegeben.

Urindaten

Aus Urinspiegel c_U x Urinmenge (ml) wurde die in den jeweiligen Sammelperioden ausgeschiedene Menge an unveränderter Substanz berechnet, die, von U (1) bis U (8) aufsummiert, die insgesamt ausgeschiedene Indometacinmenge ergab. Diese wird unter 3.5. in Prozent der verabreichten Dosis dargestellt.

2.6. In vitro-Testverfahren

Seit 1977 werden vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung aus Fertigarzneimitteln durchgeführt (STEINBACH und MÖLLER, 1977a; STEINBACH und MÖLLER, 1977b). In diesem Rahmen wurden fast alle, auf dem bundesrepublikanischen Arzneimittelmarkt erhältlichen, oral zu applizierenden Zubereitungsformen von Indometacin bezüglich ihres in vitro-Freisetzungsverhaltens getestet (MÖLLER, in Vorbereitung). Eine gleichzeitige Prüfung der Bioverfügbarkeit erstreckte sich in dieser Studie nur auf die in der vorliegenden Arbeit referierten Präparate.

Als zweite Methode zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit wurde die Deconvolution herangezogen.

Allgemein kann ein System, das auf eine Eingangsfunktion $f(t)$ mit einer meßbaren Ausgangsfunktion $h(t)$ antwortet, wie folgt dargestellt werden

$$\begin{array}{ccc} f(t) & & h(t) \\ \text{-----} \rightarrow & g(t) & \text{-----} \rightarrow \end{array}$$

Bei Anwendung in der Pharmakokinetik entspricht $f(t)$ dem Resorptionsverlauf, während der Ausgangsfunktion der Plasmaspiegelverlauf bzw. die renale Ausscheidung zuzuordnen ist.

Der Resorptionsverlauf wird bei diesem Verfahren als Folge von Impulsen dargestellt, von denen jeder eine Impulsantwortfunktion hervorruft. Die Gesamtausgangsfunktion $h(t)$ ist somit als Summe einer Reihe zeitlich verschobener Antwortfunktionen auf die entsprechenden Eingangsimpulse zu betrachten. Die Methode ist um so genauer, je kleiner die Zeitintervalle - in diesem Fall zwischen den Blutentnahmen - sind.

Wenn diese Zeitintervalle gegen Null gehen, erhält man das sogenannte Convolutionsintegral, das Langenbacher als Anwendung des Superpositionsprinzips auf eine kontinuierliche Input-Funktion beschreibt (LANGENBUCHER, 1982). Convolution oder Faltung ist demnach das Verfahren der Überlagerung von Eingangs- und Systemfunktion.

Die umgekehrte Operation, die sogenannte Deconvolution oder Entfaltung, ist ein weitgehend modellfreies Verfahren zur Analyse von Freisetzungs- und Resorptionsverläufen. Hierbei wird aus der Ausgangsfunktion $h(t)$ die Eingangsfunktion $f(t)$ ermittelt. Unter der Voraussetzung der Linearität eines Systems muß die Systemfunktion $g(t)$ dazu nicht bekannt sein, da die abgeleitete

3. ERGEBNISSE

3.1. Konzentrations- und Resorptionsverlauf von Indometacin im Plasma nach Verabreichung unterschiedlicher Dosisformen

Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen der als Standard verwandten Indometacin-Lösung II (Präparat S) und der Präparate A bis F und H sind den Abbildungen 1 bis 4 zu entnehmen. Auf die graphische Darstellung der Indometacin-Lösung I (Präparat G) wurde verzichtet, da diese unzureichend resorbiert wurde. Meßbare Plasmakonzentrationen waren nur bei drei Probanden festzustellen.

Die Abbildungen 5 bis 7 zeigen für die Festformen der Oralpräparate (Präparat A, B, E, F und H) den nach der Deconvolutionsmethode ermittelten Resorptionsverlauf bei den einzelnen Probanden.

Die Untersuchungen zur in vitro-Verfügbarkeit umfassten jeweils sechs Einzelbestimmungen. Für Hart- und Weichgelatine kapseln (Präparat A und H bzw. E und F) kamen die Paddle-Methode USP (1000 ml Puffer pH 6,8 Ph. Eur. bei 50 U/min), die Durchfluß-Methode (16 ml/min, Puffer pH 6,8 Ph. Eur., bei Hartgelatine kapseln $\varnothing$ 12 mm und 22,6 mm; bei Weichgelatine kapseln $\varnothing$ 10 mm) sowie für Präparat A und H der Zerfallstester USP (750 ml Puffer pH 7,2 USP) und die Drehkörbchenmethode USP (750 ml Puffer pH 7,2 USP; 100 U/min) zur Anwendung.

Die Retard pellets (Präparat B) wurden nach der Paddle-Methode (100 U/min bei Puffer 6,8 Ph. Eur., 4,0 Ph. Eur. und 2,5 Ph. Eur. jeweils über 8 Stunden sowie bei 0,1 N HCl über 1 Stunde, anschließend Puffer pH 6,8 Ph. Eur. über 7 Stunden) getestet. Außerdem wurde dieses Präparat nach der Durchflußmethode (16 ml/min bei $\varnothing$ 22,6 mm, Puffer pH 6,8 Ph. Eur. über 8 Stunden sowie jeweils während der ersten Stunde 0,1 HCl und anschließend über 7 Stunden Puffer pH 2,5 Ph. Eur. bzw. Puffer pH 4,0 Ph. Eur. bzw. Puffer 6,8 Ph. Eur.) untersucht.

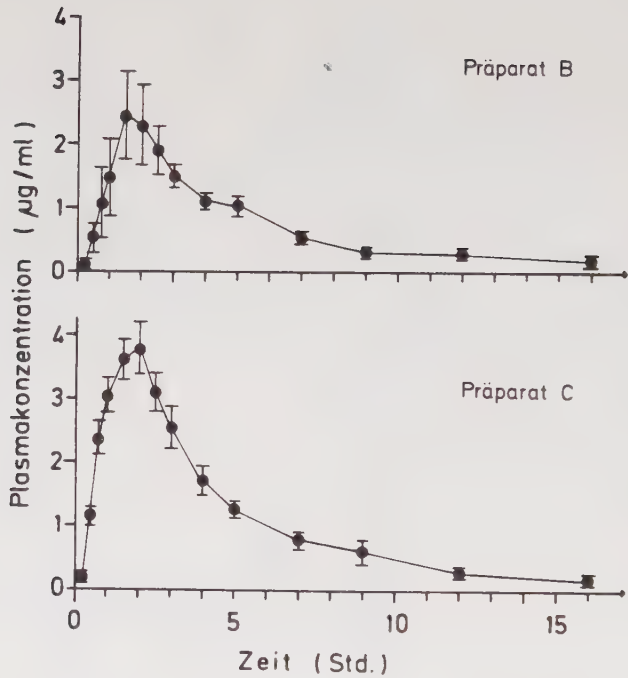


Abb. 2: Konzentrationsverlauf von Indometacin im Plasma nach oraler Verabreichung von 75 mg in Form von Retardpellets (Präparat B, s.S. 17) und nach Verabreichung von 100 mg in Form eines Suppositoriums (Präparat C, s.S. 18); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

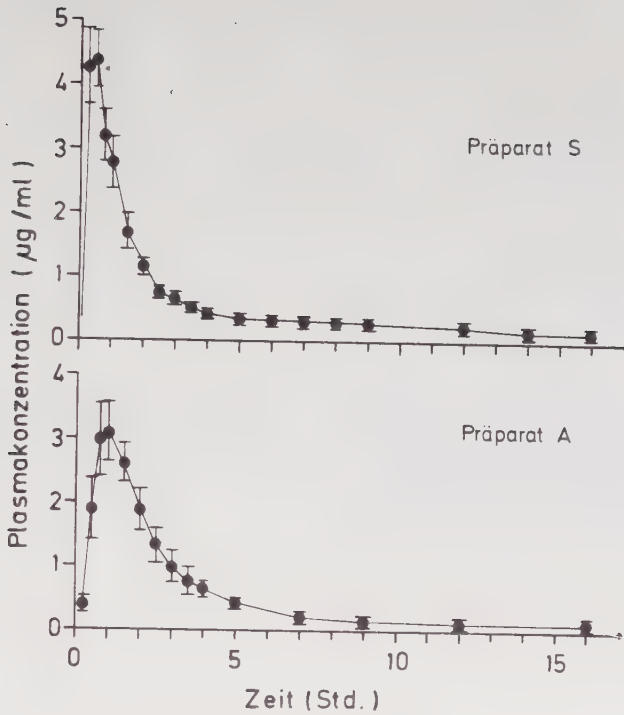


Abb. 1: Konzentrationsverlauf von Indometacin im Plasma nach oraler Verabreichung von 50 mg als Lösung II (Präparat S, s.S. 17) und in Form von 2 Hartgelatinekapselfn (Präparat A, s.S. 17);
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

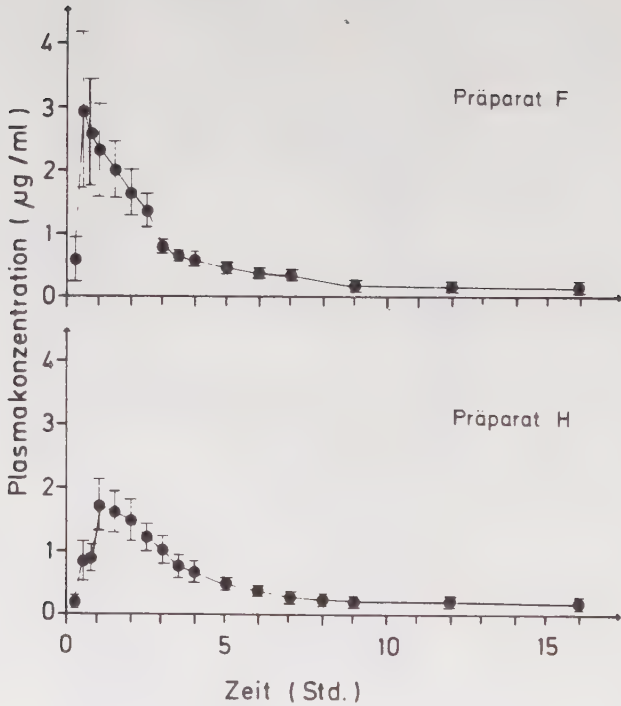


Abb. 4: Konzentrationsverlauf von Indometacin im Plasma nach oraler Verabreichung von 50 mg in Form einer Weichgelatine kapsel (Präparat F, s.S. 18) und in Form einer Hartgelatine kapsel (Präparat H, s.S. 18); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

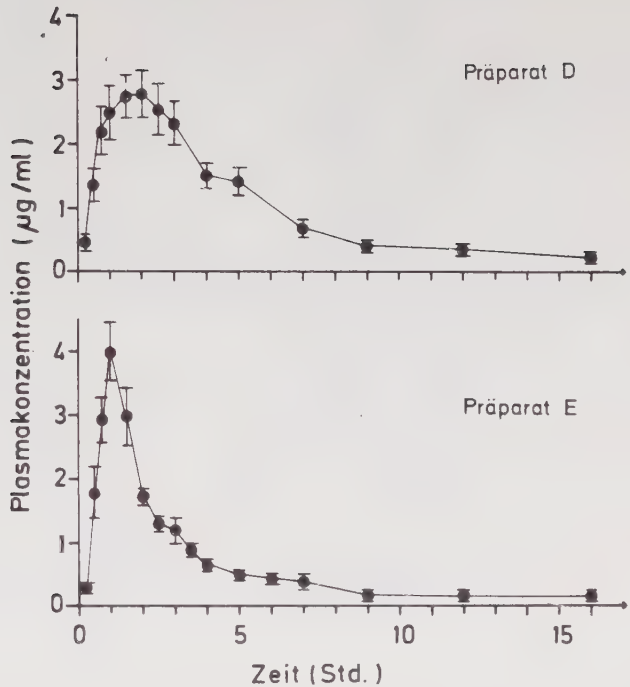


Abb. 3: Konzentrationsverlauf von Indometacin im Plasma nach Verabreichung von 100 mg in Form eines Suppositoriums (Präparat D, s.S. 18) und nach oraler Verabreichung von 50 mg in Form einer Weichgelatine kapsel (Präparat E, s.S. 18); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

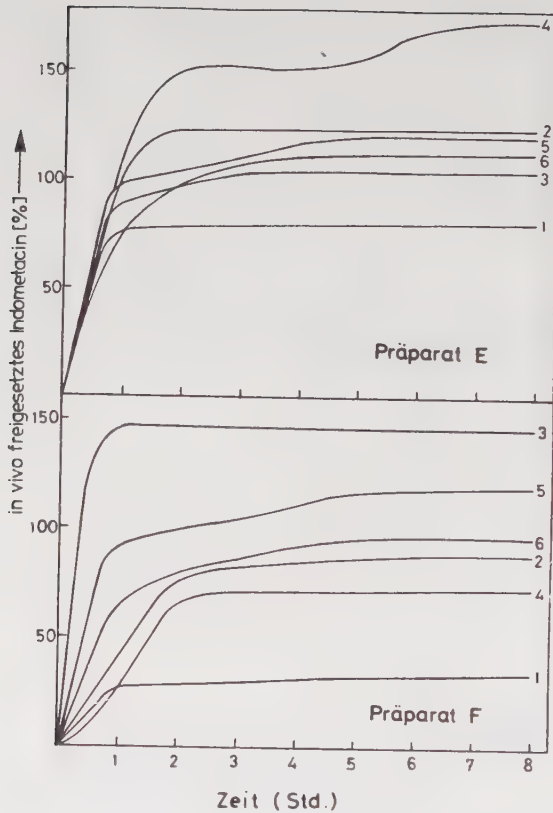


Abb. 6: Resorptionsverlauf von Indometacin bei 6 Probanden nach oraler Verabreichung von 50 mg in Form von jeweils einer Weichgelatine kapsel (Präparat E, s.S. 18 und Präparat F, s.S. 18).
Lösung II = 100%.

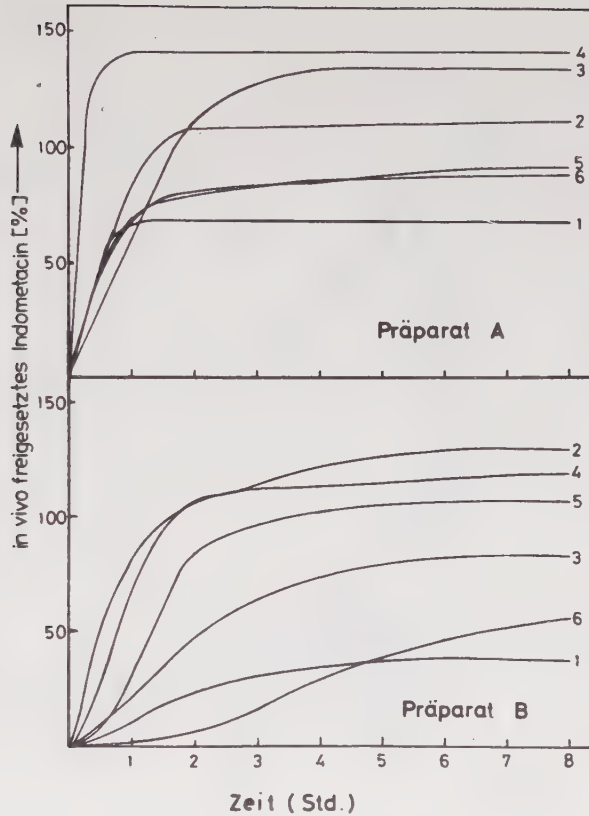


Abb. 5: Resorptionsverlauf von Indometacin bei 6 Probanden nach oraler Verabreichung von 50 mg in Form von 2 Hartgelatinecapseln (Präparat A, s.S. 17) und nach Verabreichung von 75 mg in Form von Retard-pellets (Präparat B, s.S. 17).
Lösung II = 100%.

3.2. Resorptionsparameter

Für die einzelnen Dosisformen von Indometacin sind die Parameter der Resorption in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengestellt. Tabelle 1 zeigt, daß die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel ($t_{\max}$), die Höhe der maximalen Plasmakonzentration ($c_{\max}$), die Resorptionskonstante (k_a) und die Zeit bis zum Auftreten meßbarer Blutspiegel ("lag-time") der einzelnen Dosisformen beträchtliche Unterschiede aufweisen. So variierte $t_{\max}$ von 0,42 Stunden (Präparat S - Standardlösung) bis 2,45 Stunden (Präparat E - Retardpellets) und $c_{\max}$ von 9,821 µg/ml (Präparat S) bis 2,92 µg/ml (Präparat D). Zwischen beiden Parametern bestand eine inverse Beziehung. Ohne Berücksichtigung der Retardpellets (Präparat B), für die eine Verzögerung von $t_{\max}$ nicht mit einer entsprechenden Abnahme von $c_{\max}$ einhergeht, ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,86$ (Abb. 8). Die Resorptionskonstante k_a zeigte zwischen den Präparaten Unterschiede von $10,7 \text{ Std}^{-1}$ (Präparat S - Standardlösung) bis $0,75 \text{ Std}^{-1}$ (Präparat B - Retardpellets). Der unerwartet hohe k_a -Wert bei Präparat F ($4,15 \pm 5,12$) erklärt sich aus den ungewöhnlich großen Resorptionsgeschwindigkeiten zweier Probanden, was zu einer entsprechenden Standardabweichung führt. Auch die "lag-time" wies ca. 4,5-fache Unterschiede auf. Bei der Standardlösung (Präparat S) waren bereits nach 6,1 Minuten, bei den Retardpellets (Präparat B) erst nach 22,5 Minuten, meßbare Blutspiegel vorhanden. Mit Ausnahme der dargestellten Korrelation von $t_{\max}$ und $c_{\max}$ war zwischen den Resorptionsparametern keine statistisch signifikante Beziehung nachzuweisen (Abb. 8).

Die Bioverfügbarkeit wurde mittels Vergleichs der Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC_{0-16}) und nach der Deconvolutionmethode bestimmt. Beide Verfahren liefern annähernd gleiche Ergebnisse. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich,

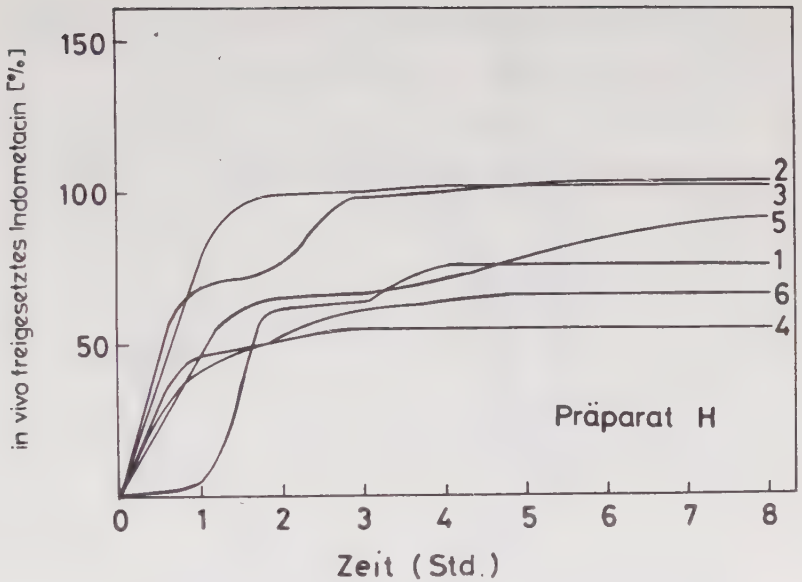


Abb. 7: Resorptionsverlauf von Indometacin bei 6 Probanden nach oraler Verabreichung von 50 mg in Form einer Hartgelatine kapsel (Präparat H, s.S. 18).
Lösung II = 100%.

Tab. 1: Resorptionsparameter für die untersuchten Dosis-
formen von Indometacin (Präparate s.S.17/18);
($\bar{x} \pm s_x$, $n = 6$).

Präparat	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml) (korr.)	k_a (Std ⁻¹)	lag-time (min)
(S)	0,42 $\pm$ 0,13	9821 $\pm$ 2247	10,67 $\pm$ 4,93	6,1 $\pm$ 4,9
(A)	0,98 $\pm$ 0,42	6420 $\pm$ 1494	1,54 $\pm$ 0,49	14,9 $\pm$ 1,1
(B)	2,45 $\pm$ 1,73	3197 $\pm$ 1456	0,75 $\pm$ 0,48	27,6 $\pm$ 10,5
(C)	1,60 $\pm$ 0,28	3463 $\pm$ 745	0,92 $\pm$ 0,12	17,1 $\pm$ 2,4
(D)	1,64 $\pm$ 0,54	2920 $\pm$ 440	1,10 $\pm$ 0,63	11,9 $\pm$ 3,3
(E)	0,96 $\pm$ 0,17	6913 $\pm$ 1002	1,67 $\pm$ 0,65	16,2 $\pm$ 2,2
(F)	1,00 $\pm$ 0,53	5816 $\pm$ 3840	4,15 $\pm$ 5,12	15,8 $\pm$ 6,4
(H)	1,36 $\pm$ 0,53	3520 $\pm$ 1059	1,67 $\pm$ 1,35	22,5 $\pm$ 14,4

lag die relative Bioverfügbarkeit aller Präparate zwischen 82 und 119 Prozent. Werte über 100 Prozent bedeuten, daß die Resorption des Referenzpräparates (Lösung II) weniger vollständig erfolgte, als diejenige der betreffenden Dosisform. Auch die Suppositorien (Präparat C und D) zeigten eine den Oralpräparaten vergleichbar hohe Bioverfügbarkeit. Für diese beiden Zubereitungsformen wurde die Deconvolutionsmethode nicht herangezogen.

In Abb. 9 wurden die Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsbestimmungen nach der AUC und der Deconvolutionsmethode zueinander in Beziehung gesetzt. Es ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,01$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,98. Auch für die Einzelwerte der Bioverfügbarkeitsbestimmung nach diesen beiden Methoden konnte eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,01$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,76 nachgewiesen werden (Abb. 10).

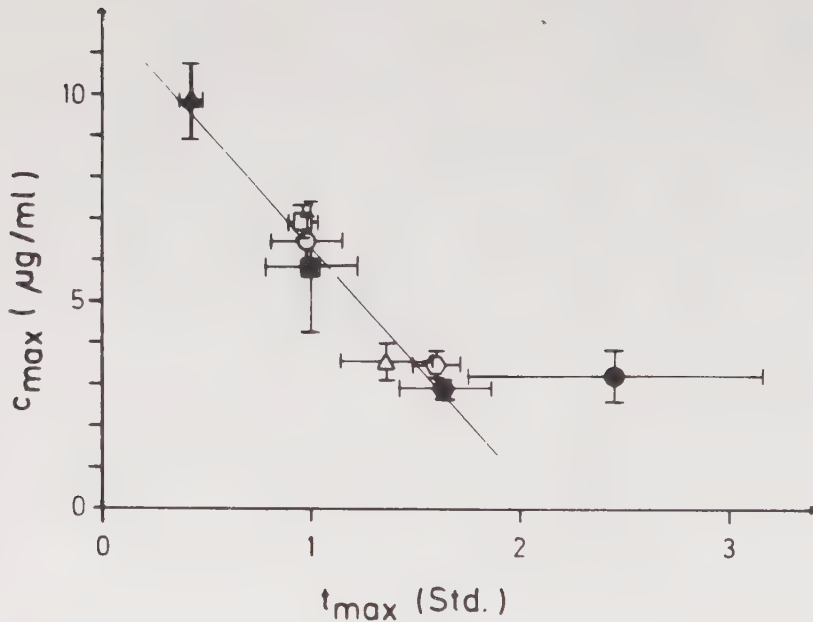


Abb. 8: Abhängigkeit der maximalen Konzentration ($c_{\max}$) vom Zeitpunkt der maximalen Konzentration ($t_{\max}$), ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B).

(▲ Standardlösung S, ○ Präparat A, ◻ Präparat C, ● Präparat D, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = -5,6 x + 11,9$;

$r = -0,86$, $p < 0,05$.

Tab. 2: Relative Bioverfügbarkeit der untersuchten
Präparate bestimmt nach der Flächen- und
Deconvolutionmethode
($\bar{y} \approx 5\%$, $n = 6$).

Präparat	AUC ₀₋₁₀ (%)	Deconvolution
(I)	100 ± 19,9	100 ± 0
(A)	100 ± 16,2	106 ± 28,6
(B)	88 ± 24,5	90 ± 36,4
(C)	99 ± 22,4	0
(D)	88 ± 28,5	0
(E)	115 ± 15,5	119 ± 39,5
(F)	98 ± 46,8	99 ± 38,6
(H)	86 ± 32,8	82 ± 19,7

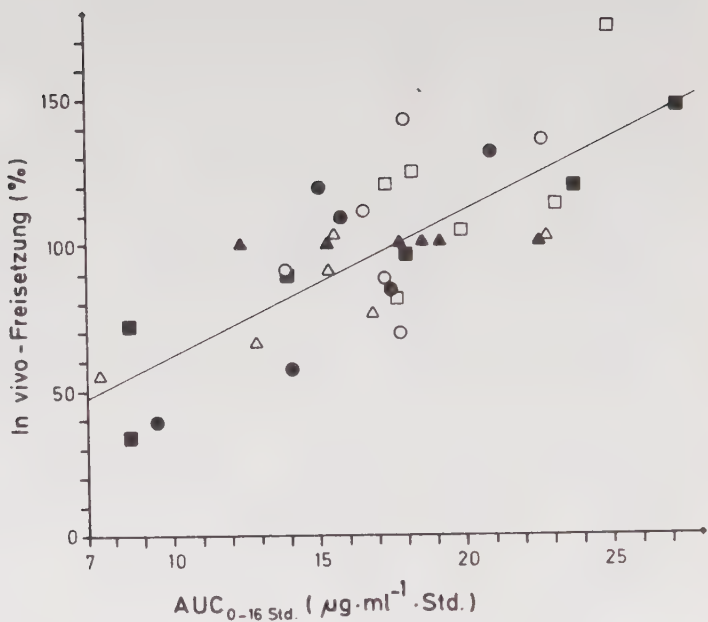


Abb. 10: Korrelation der Bioverfügbarkeitsbestimmungen nach der Flächen- (AUC_{0-16}) und der Deconvolutionsmethode für die Einzelwerte der Oralpräparate (▲ Standardlösung S, ○ Präparat A, ● Präparat B; □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H);

Regressionsgerade: $y = 4,8 x + 16$;

$r = 0,76$, $p < 0,01$.

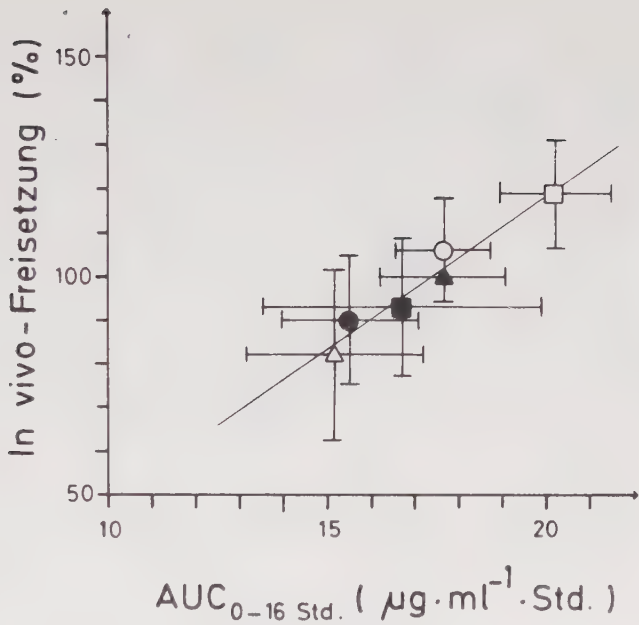


Abb. 9: Korrelation der Bioverfügbarkeitsbestimmungen nach der Flächen- (AUC_{0-16}) und Deconvolutionsmethode für die Oralpräparate (▲ Standardlösung S, ○ Präparat A, ● Präparat B, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 7x - 21,1$;

$r = 0,98$, $p < 0,01$.

Tab. 3: In vitro-Freisetzungsraten der Oralpräparate (Präparat A, B, E, F und H, s.S. 17/18) nach verschiedenen Prüfverfahren. Die Freisetzung aus den Retardpellets (Präparat B) wurde abweichend von den angegebenen Anforderungen nach 4 Stunden gemessen. Angaben in Prozent des deklarierten Wirkstoffgehalts ($\bar{x} \pm s_x$, n = 6).

Methode	Paddle	Durchfluß	Zerfallstester	Drehkörbchen
pH	6,8 Ph. Eur.	6,8 Ph. Eur.	7,2 USP	7,2 USP
Anforderung	75% nach 45 min	75% nach 45 min	80% nach 15 min	80% nach 20 min
Präparat				
A	85 $\pm$ 5,0	83 $\pm$ 4,1	102	95 $\pm$ 2,8
B	96 $\pm$ 2,9	86 $\pm$ 3,4	Ø	Ø
E	51 $\pm$ 4,3	88 $\pm$ 3,0	Ø	Ø
F	28 $\pm$ 4,7	43 $\pm$ 2,5	Ø	Ø
H	36 $\pm$ 5,6	23 $\pm$ 4,5	82	17 $\pm$ 3,5

3.3. Korrelation von in vitro- und in vivo-Daten

Die Oralpräparate wurden, wie unter 2.6. beschrieben, in vitro geprüft (Tab. 3).

Wie erwähnt, liegen für die Beurteilung der in vitro-Lösungskinetik von Festarzneistoffen noch keine allgemein gültigen Richtlinien vor, wodurch die Bewertung der Präparate schwierig ist. Für die Prüfung der Hart- und Weichgelatine kapseln nach der Paddle- und Durchflußmethode wurden die allgemeinen Anforderungen nach einer Wirkstofffreisetzung von mindestens 75 Prozent innerhalb von 45 Minuten herangezogen, die dem Pharmacopeial Forum zu entnehmen sind, obwohl die Durchflußmethode dort nicht beschrieben wird (USP POLICY ON DISSOLUTION STANDARDS, 1981). Als Prüfmedium wird Wasser oder eine Pufferlösung mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8 vorgesehen. Die Testergebnisse bei Verwendung einer Pufferlösung mit pH-Wert 6,8 sind Tabelle 3 zu entnehmen, wobei für die Retardpellets die nach 4 Stunden freigesetzte Wirkstoffmenge angegeben wird. Die Untersuchungen der Hartgelatine kapseln im Zerfallstester und nach der Drehkörbchenmethode wurden entsprechend der Vorschriften der 20. Ausgabe des Amerikanischen Arzneibuchs (THE UNITED STATES PHARMACOEIA, 1980), bzw. des neuerdings gültigen 3. Ergänzungsbandes zur USP XX (THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOEIA, 1982) unter Verwendung einer Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7,2 (USP) vorgenommen.

Nur eine Hartgelatine kapsel (Präparat A) genügte nach allen in vitro-Testverfahren den Anforderungen nach Wirkstofffreisetzung, wie sie Tabelle 3 zu entnehmen sind. Bei den Retardpellets (Präparat B) zeigte sich die Lösungskinetik stark vom pH-Wert des Prüfmediums abhängig. Bei Verwendung von Puffer pH 2,5 und pH 4 sowie von 0,1 N Salzsäure waren nicht ausreichende, teilweise nur minimale Freisetzungsraten festzustellen, während bei Puffer 6,8 eine Lösungskinetik nachweisbar war, welche die von der USP für Depotpräparate

Bei Verwendung der Durchflußmethode zur Prüfung des in vitro-Freisetzungsverhaltens der untersuchten Oralpräparate zeigte sich eine engere Beziehung zu deren Bioverfügbarkeit in vivo. Ohne Berücksichtigung der Retardpellets wurden folgende Korrelationskoeffizienten ermittelt:

Durchflußmethode/AUC₀₋₁₆: $r = 0,89$; $p > 0,05$.

Durchflußmethode/Deconvolution: $r = 0,955$; $p < 0,05$.

Die Korrelation zwischen in vitro-Freisetzung nach der Durchflußmethode und der mittels Deconvolution errechneten Bioverfügbarkeit ist damit statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Wird jedoch das Retardpräparat mit hinzugezogen, so ergaben sich mit Durchflußmethode/AUC₀₋₁₆: $r = 0,57$; und Durchflußmethode/Deconvolution: $r = 0,70$ keine statistisch signifikanten Beziehungen zwischen in vitro-Testergebnissen und Bioverfügbarkeit in vivo.

Wurde die nach der Deconvolutionsmethode ermittelte in vivo-Freisetzung innerhalb der ersten Stunde gegen die in vitro-Prüfergebnisse in der Durchflußzelle aufgetragen (Abb. 15), so ergab sich ohne Berücksichtigung der Retardpellets (Präparat B) eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,98$.

vorgesehene Freisetzung von 45 bis 75 Prozent des Wirkstoffs in der Mitte des Dosierungsintervalls übertraf. Da es sich bei den Retardpellets um ein Versuchsprodukt handelt, liegt bezüglich des Dosierungsintervalls keine Empfehlung des Herstellers vor. In Tabelle 3 ist die Freisetzung nach 4 Stunden angegeben.

Beide Weichgelatine kapseln (Präparat E und F) lieferten nach der Paddle-Methode nur unzureichende Ergebnisse, während nach der Durchflußmethode nur eine Weichgelatine kapsel (Präparat F) als nicht zufriedenstellend zu beurteilen war. Die zweite Hartgelatine kapsel (Präparat H) zeigte nur im Zerfallstester ein ausreichendes Ergebnis, während die Prüfung nach den anderen Verfahren nur unzureichende Lösungskinetiken aufwies. Diese Hartgelatine kapsel war somit zwar nach der in der USP XX vorgeschriebenen Untersuchung im Zerfallstester als zufriedenstellend zu bewerten, genügte jedoch nicht der von der USP neuerdings geforderten Freisetzung von 80 Prozent des Wirkstoffs in 20 Minuten bei Verwendung der Drehkörbchenapparatur (THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1982).

In Abbildung 11 bis 14 wurden die nach der Paddle- und der Durchflußmethode erhaltenen in vitro-Freisetzungs-raten mit den Bioverfügbarkeitsdaten nach der AUC und der Deconvolutionsmethode in Beziehung gesetzt. Es zeigt sich, daß die unterschiedlichen Lösungskinetiken bei der Untersuchung in der Paddle-Apparatur mit der in vivo erhaltenen Bioverfügbarkeit der entsprechenden Präparate nicht korrelieren. Ohne Berücksichtigung des Retardpräparats (Präparat B), dessen in vitro-Beurteilung besonders problematisch ist, ergaben sich folgende Korrelationskoeffizienten: Paddle-Methode/AUC₀₋₁₆: $r = 0,35$; Paddle-Methode/Deconvolution: $r = 0,52$. Wurde das Retardpräparat zur Ermittlung der Korrelationskoeffizienten mit herangezogen, so ergab sich: Paddle-Methode/AUC₀₋₁₆: $r = -0,06$; Paddle-Methode/Deconvolution: $r = 0,15$. In allen Fällen $p > 0,05$.

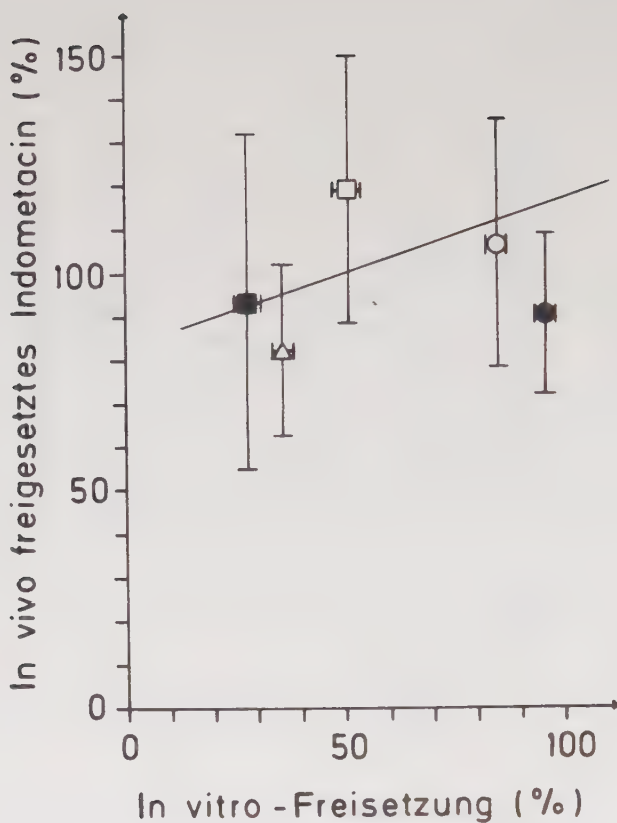


Abb. 12: Abhängigkeit der nach der Deconvolutionsmethode ermittelten Bioverfügbarkeit von der nach der Paddle-Methode bestimmten in vitro-Freisetzung nach 45 Minuten (○ Präparat A, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H) ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B, Freisetzung nach 4 Std.); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 0,3 \cdot x + 83,3$;

$r = 0,52$, n.s.

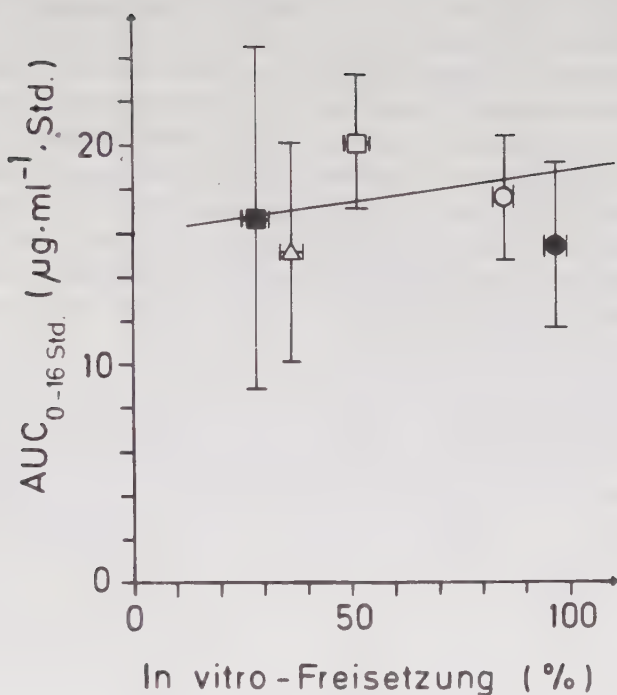


Abb. 11: Abhängigkeit der Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC_{0-16}) von der nach der Paddle-Methode bestimmten in vitro-Freisetzung nach 45 Minuten (○ Präparat A, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H) ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B, Freisetzung nach 4 Std.); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 0,17 x + 90,6$;

$r = 0,35$, n.s.

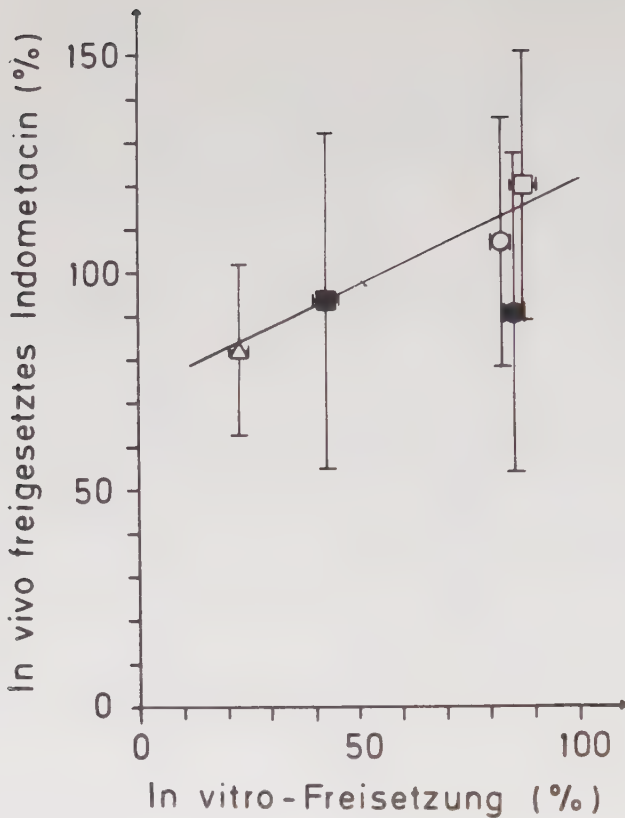


Abb. 14: Abhängigkeit der nach der Deconvolutionsmethode ermittelten Bioverfügbarkeit von der nach der Durchflußmethode bestimmten in vitro-Freisetzung nach 45 Minuten (○ Präparat A, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H) ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B, Freisetzungsrates nach 4 Std.); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 0,47 x + 72,9$;

$r = 0,955$; $p < 0,05$.

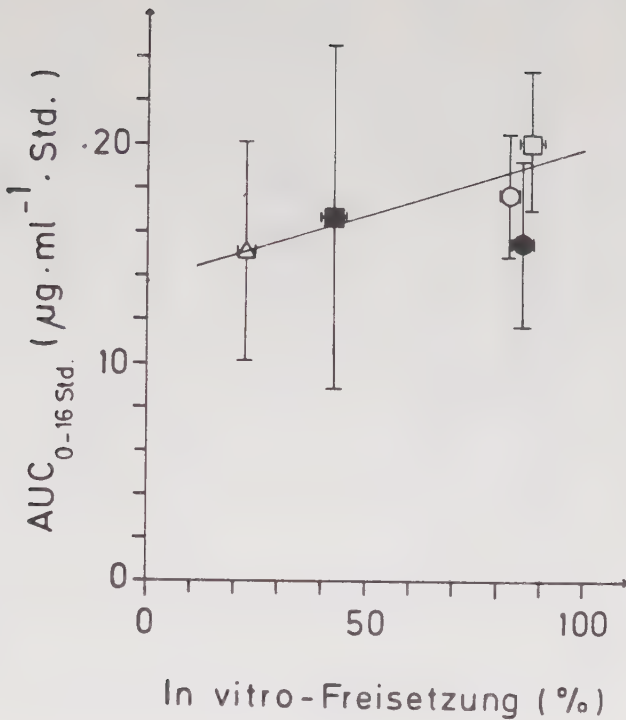


Abb. 13: Abhängigkeit der Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC_{0-16}) von der nach der Durchflußmethode bestimmten in vitro-Freisetzung nach 45 Minuten (○ Präparat A, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H) ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B, Freisetzung nach 4 Std.); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 0,34 x + 78,6$;

$r = 0,89$, n.s.

3.4. Urindaten

Die Indometacin-Ausscheidung im Urin wurde bei Präparat (A) bis (D) über 48 Stunden nach Applikation der Substanz bestimmt. Folgende Werte wurden ermittelt (in Prozent der verabreichten Dosis):

Hartgelatine kapsel	(Präparat A)	14,75 $\pm$ 6,37
Retardpellets	(Präparat B)	32,08 $\pm$ 16,87
Suppositorium	(Präparat C)	24,26 $\pm$ 15,24
Suppositorium	(Präparat D)	9,74 $\pm$ 3,42

Bei Präparat B und C lag damit die mit dem Urin ausgeschiedene Menge an unveränderter Substanz über derjenigen, die nach den Angaben in der Literatur zu erwarten gewesen wäre (DUGGAN et al., 1972). Bei diesen beiden Dosisformen wurden von den Probanden in der Sammelperiode von 24 bis 48 Stunden durchschnittlich 3,66 mg bzw. 3,15 mg Indometacin ausgeschieden, gegenüber 0,29 mg bei (A) und 1,01 mg bei (D). Somit wäre nach längerer Urinsammlung bei den erstgenannten Zubereitungsformen noch eine Zunahme der ausgeschiedenen Indometacinmenge zu erwarten gewesen.

Neben interindividuellen waren auch deutliche intraindividuelle Unterschiede zu verzeichnen. Nur die Probanden J.E. und W.F. lagen mit einer Ausscheidung von durchschnittlich 32,45 bzw. 9,47 Prozent der verabreichten Dosis jeweils im oberen bzw. unteren Spektrum der Werte.

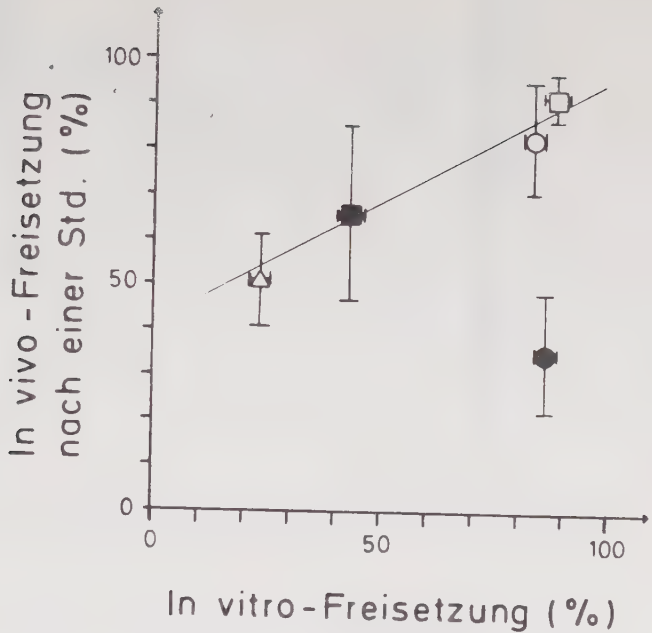


Abb. 15: Abhängigkeit der in vivo-Freisetzung innerhalb der ersten Stunde (Deconvolution) von der nach der Durchflußmethode bestimmten in vitro-Freisetzung nach 45 Minuten (○ Präparat A, □ Präparat E, ■ Präparat F, △ Präparat H) ohne Berücksichtigung der Retardpellets (● Präparat B, Freisetzungsrates nach 4 Stunden); ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; $n = 6$).

Regressionsgerade: $y = 0,54 x + 41,6$;

$r = 0,98$, $p < 0,05$.

4. DISKUSSION

Zur pharmazeutischen Qualitätsprüfung von Fertigarzneimitteln werden in vitro-Tests ihrer Lösungskinetik herangezogen. Deren Informationswert bezüglich der Bioverfügbarkeit der so untersuchten Pharmaka ist jedoch nach wie vor umstritten (STRICKER, 1976; FDA, 1977). Zur Vermeidung aufwendiger Bioverfügbarkeitsstudien an gesunden Versuchspersonen oder an Patienten wäre es wünschenswert, die Verfügbarkeit eines Präparats aus dessen in vitro-Daten bestimmen zu können.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob deutlich unterschiedliche Lösungskinetiken einiger Indometacin-Präparate in vitro, wie sie im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn festgestellt worden waren, den Schluß auf ebensolche Differenzen in deren Bioverfügbarkeit erlaubten. Außerdem wurden zwei Suppositorien in vivo geprüft, für die zum damaligen Zeitpunkt noch keine brauchbaren in vitro-Tests vorlagen.

Die Bioverfügbarkeit wurde durch Berechnung der Flächen unter der Plasmaspiegelkurve über 16 Stunden (AUC_{0-16}) und nach der Deconvolutionsmethode ermittelt. Beide Verfahren lieferten mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,98$ ($p < 0,01$ - Mittelwerte) und $r = 0,76$ ($p < 0,01$ - Einzelwerte) annähernd gleiche Ergebnisse (Tab. 2; Abb. 9 und 10).

Die Deconvolutionsmethode bietet den Vorteil, modellunabhängig die in vivo-Freisetzung und den Resorptionsprozess kontinuierlich beschreiben zu können. Außerdem ist der Zeitraum, über den Blutproben zu entnehmen sind, nur auf die Resorptionsphase des Arzneimittels beschränkt. Nach der Flächenmethode muß demgegenüber die gesamte Fläche unter der Plasmaspiegelkurve oder wesentliche Anteile dieser Fläche erfaßt werden.

3.5. Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung der von den Probanden beobachteten Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, daß maximal 100 mg Indometacin im Abstand von mindestens einer Woche verabreicht wurden. Die unerwünschten Wirkungen waren geringer, als es den Angaben in der Literatur entspricht. Insbesondere konnte die von BECHGAARD und Mitarbeitern festgestellte Abhängigkeit der Intensität der Nebenwirkungen von der maximalen Plasmakonzentration nicht beobachtet werden (BECHGAARD et al., 1982). Zwar trat nach Applikation der Standardlösung - dem Präparat mit der höchsten Plasmakonzentration - bei fünf von sechs Probanden eine mehr oder minder ausgeprägte Übelkeit auf. Da diese jedoch unmittelbar nach Einnahme der Lösung einsetzte, dürfte sie somit eher auf deren bitteren Geschmack als auf die nach $0,42 \pm 0,13$ Stunden erreichte maximale Konzentration von 4911 ± 1124 ng/ml zurückzuführen sein. (vgl. 3.2.).

Schwindelgefühl und gastrointestinale Beschwerden wurden nicht beobachtet. Letztere sind sicherlich bei Dauertherapie eher zu befürchten.

Vereinzelte traten 5-36 Stunden nach Applikation von Indometacin Kopfschmerzen auf. Eine Häufung bei bestimmten Präparaten war nicht festzustellen.

Nach Anwendung der Suppositorien, v.a. nach Präparat C, gaben einige Probanden vorübergehend ausgeprägten Stuhl- drang an.

Ob Indometacin aus bestimmten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts bevorzugt resorbiert wird, und wie weit sich eine gegenüber derjenigen der Festform möglicherweise kürzere Verweildauer der Lösung in diesen Bereichen auf deren Bioverfügbarkeit auswirken könnte, ist unbekannt. Es ist anzunehmen, daß die Substanz nach oraler Gabe überwiegend aus dem Dünndarm aufgenommen wird, jedoch dürfte - wie die hohe Verfügbarkeit der Suppositorien zeigt - Indometacin über den gesamten Magendarmtrakt resorbiert werden.

Auch ist letztlich nicht geklärt, wie weit Indometacin beim Menschen einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, wie er in Tierversuchen nachgewiesen wurde (DUGGAN et al., 1975). Der Literatur sind zu dieser Frage unterschiedliche Angaben zu entnehmen (DUGGAN et al., 1972; ALVAN et al., 1975; KWAN et al., 1976). Jedoch könnten die bei den Plasmaspiegelverläufen der einzelnen Probanden (nicht der in Abb. 1 bis 4 dargestellten Mittelwertskurven), insbesondere nach Verabreichung der Standardlösung S, häufig beobachteten Konzentrationsschwankungen am Übergang der Distributions- in die Eliminationsphase als Hinweis auf das Vorliegen eines enterohepatischen Kreislaufs interpretiert werden. Die Schwankungen könnten auf diskontinuierliche postprandiale Gallenblasenkontraktionen zurückgeführt werden, die somit zu einer unterschiedlichen Reabsorption von Indometacin führen (MEIER, 1981).

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aus dem verschiedenen Wirkstoffgehalt der untersuchten Dosisformen von Indometacin. Von der Resorption unabhängige Faktoren, wie beispielsweise Sättigung von Transport- oder enzymatischen Prozessen können auch für Substanzen, die der passiven Diffusion unterliegen, die geforderte Linearität in der Beziehung zwischen verabreichter Dosis und Plasmaspiegel in Frage stellen. Die Untersuchungen von EMORI und Mitarbeitern (1976) zeigen, daß bei Indometacin diese Prozesse

Zur Ermittlung der in vivo-Freisetzungs-kinetik einer oralen Festarzneiform mittels Deconvolution müssen Plasma- oder Urinspiegelwerte einer oral zu applizierenden Lösung des Wirkstoffs vorliegen (LANGENBUCHER, 1982).

Als oraler Standard sollte in dieser Studie eine Indometacin-Lösung aus 50 Milligramm Indometacin, gelöst in 20 Milliliter reinem Äthanol, herangezogen werden (Präparat G, s.S. 18). Nach Verabreichung dieser Zubereitungsform waren jedoch nur bei drei von sechs Probanden meßbare Blutspiegel festzustellen, und auch bei diesen lag die Bioverfügbarkeit der Lösung weit unter derjenigen der zu testenden Präparate. Die Ursache für die unzureichende Resorption von Indometacin aus der Lösung (G) dürfte in der fehlenden Pufferkapazität gelegen haben. Es ist anzunehmen, daß Indometacin durch den "pH-Schock" im Magen eine Komplexform bildete, aus der die Substanz nicht mehr in Lösung ging.

Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde in einem weiteren Versuch eine Indometacin-Lösung mit hoher Pufferkapazität (Präparat S, s.S. 17) verabreicht. Aus dieser Zubereitungsform wurde der Wirkstoff gut resorbiert, jedoch waren nach der Deconvolutionsmethode für eine Hartgelatine- und eine Weichgelatine-kapsel (Präparat A und E) eine relative Bioverfügbarkeit von über 100 Prozent festzustellen, was eine vollständigere Resorption aus diesen Dosisformen als aus der Standardlösung bedeutet. Bei der Bestimmung mittels Flächenmethode war nur für ein Weichgelatine-Präparat (Präparat E) eine höhere Bioverfügbarkeit als für die Standardlösung zu beobachten (Tab. 2). Ein solches Phänomen zeigte sich verschiedentlich in Bioverfügbarkeitsstudien und beruht wahrscheinlich darauf, daß Festarzneiformen auf Grund ihrer Hilfsstoffe, Pufferung etc., unter Umständen eine höhere Bioverfügbarkeit aufweisen können als eine Lösung oder Suspension desselben Wirkstoffs (JÄHNCHEN et al., in Vorbereitung).

sich auch bei den untersuchten Präparaten nachweisen, wobei die Retardpellets (Präparat B) naturgemäß ein anderes Verhalten zeigten und bei der Berechnung der Korrelation nicht berücksichtigt wurden (Abb. 8).

Die für die beiden Rektalformen ermittelten Zeiten maximaler Plasmakonzentrationen ($t_{\max}$) lagen mit 1,60 Stunden (Präparat C) bzw. 1,64 Stunden (Präparat D) über denjenigen der Oralformen mit Ausnahme des Depotpräparates. Dies entspricht den Angaben von ALVAN und Mitarbeitern, die eine langsamere Resorption von Indometacin aus Suppositorien gegenüber oralen Zubereitungen von Indometacin beschrieben haben (ALVAN et al., 1975). Untersuchungen anderer Autoren, die eine schnellere Resorption des Wirkstoffs aus Suppositorien als aus Oralformen angeben, konnten damit nicht bestätigt werden (HOLT und HAWKINS, 1965; KWAN et al., 1976).

Für alle untersuchten Präparate wurden des weiteren die Resorptionskonstante (k_a) und die Zeit bis zum Auftreten meßbarer Blutspiegel ("lag-time") ermittelt. Jedoch liessen sich außer der beschriebenen Beziehung zwischen $c_{\max}$ und $t_{\max}$ keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Resorptionsparametern $t_{\max}$, $c_{\max}$, k_a und "lag-time" untereinander oder zwischen diesen und dem Ausmaß der Bioverfügbarkeit nachweisen.

Die ermittelten Bioverfügbarkeitsdaten wurden, entsprechend der Fragestellung, zu in vitro-Testergebnissen in Beziehung gesetzt, die im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker gewonnen worden waren (MÖLLER, in Vorbereitung).

Das Fehlen einheitlicher Prüfkriterien gestaltet zur Zeit die Bewertung des in vitro-Freisetzungsverhaltens von Festarzneistoffen noch schwierig. In den USA haben sich die Paddle- und Drehkörbchenmethode sowie der Zerfallstester durchgesetzt, die in das Amerikanische Arzneibuch aufgenommen wurden (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1980),

möglicherweise eine Rolle spielen. Dabei wurden nach Verabreichung von 75 Milligramm Indometacin im Vergleich zu 50 Milligramm Indometacin doppelt so hohe und nach Gabe von 100 Milligramm, jeweils peroral, dreifache maximale Plasmaspiegel festgestellt, während zwischen den Wirkstoffkonzentrationen nach Verabreichung von 25 bzw. 50 Milligramm Indometacin die erwartete lineare Beziehung bestand (EMORI et al., 1976). Die hohe relative Bioverfügbarkeit der hier untersuchten, im Vergleich zu der Standardlösung höher dosierten, Suppositorien von 99 Prozent (Präparat C) bzw. 88 Prozent (Präparat D) könnte ebenfalls in diese Richtung weisen.

ALVAN und Mitarbeiter stellten dagegen eine weitgehend lineare Beziehung zwischen der Fläche unter der Plasmaspiegelkurve einerseits und der verabreichten Indometacindosis andererseits fest, so daß, nach Dosiskorrektur, vergleichbare "Bioverfügbarkeitsfaktoren" resultierten, und wiesen für Suppositorien eine den Oralpräparaten entsprechende, vollständige Bioverfügbarkeit nach (ALVAN et al., 1975). Auch HESS zitiert eine Untersuchung von KERCKHOFFS und HUIZINGA, nach der Indometacin aus Suppositorien fast ebenso gut resorbiert wird, wie aus Oralpräparaten (HESS, 1981).

Trotz dieser Problematik, die noch einer endgültigen Klärung bedarf, wurde in der vorliegenden Arbeit die relative Bioverfügbarkeit nach entsprechender Dosiskorrektur berechnet.

Zur Beurteilung der Bioäquivalenz verschiedener Dosismformen eines Wirkstoffs werden neben deren Bioverfügbarkeit als weitere Parameter die Zeit bis zum Auftreten maximaler Plasmaspiegel ($t_{\max}$) und die Höhe der maximalen Konzentration ($c_{\max}$) herangezogen. Bei gleicher Bioverfügbarkeit zweier Pharmaka kann eine inverse Beziehung von $t_{\max}$ und $c_{\max}$ erwartet werden (RITSCHER, 1976). Dies ließ

in der Drehkörbchenapparatur, gelten jedoch nur, sofern in speziellen Monographien keine abweichenden Vorschriften niedergelegt sind.

Für Indometacin sieht eine neue Monographie die Freisetzung von mindestens 80 Prozent des Wirkstoffs innerhalb von 20 Minuten in der Drehkörbchenapparatur vor (THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1982) und löst damit die vorhergehende Monographie von 1980 ab, die die Prüfung von Indometacinkapseln im Zerfallstester mit einer Wirkstofffreisetzung von 80 Prozent in 15 Minuten vorschreibt (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1980). Die beiden letztgenannten Prüfverfahren wurden nur auf die Hartgelatine kapseln angewandt, wobei für die Bewertung der Präparate die jeweiligen Anforderungen der USP zugrunde gelegt wurden.

Die Hartgelatine kapsel (Präparat A), die in vitro nach sämtlichen Prüfverfahren eine gute Lösungskinetik aufwies (Tab. 3), zeigte in vivo eine relative Bioverfügbarkeit von 100 (AUC_{0-16}) bzw. 106 Prozent (Deconvolution). Die zweite Hartgelatine kapsel (Präparat H) wies nur im Zerfallstester, dem bislang entsprechend der USP anzuwendenden Prüfverfahren (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1980) ein zufriedenstellendes Freisetzungsverhalten auf, genügt jedoch nicht der neuen Forderung nach Freisetzung von 80 Prozent des Wirkstoffs innerhalb von 20 Minuten in der Drehkörbchenapparatur (THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1982). Die Bioverfügbarkeit des Präparats beträgt 86 Prozent (AUC_{0-16}) bzw. 82 Prozent (Deconvolution).

Die beiden untersuchten Weichgelatine kapseln (Präparate E und F) zeigten nach der Paddle-Methode in vitro völlig unzureichende Lösungskinetiken. In der Durchflußzelle wies dagegen nur eine Weichgelatine kapsel (Präparat F) eine ungenügende Freisetzung auf (Tab. 3). In vivo ergab sich

obwohl die Nachteile der Drehkörbchenmethode hinlänglich bekannt sind (BEYER, und SMITH, 1971; HARINGER et al., 1973; CARSTENSEN et al., 1977; EMBIL und TOROSIAN, 1979). Abgesehen von den Vorschriften des Englischen Arzneibuches (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1980) werden in Europa die Paddle- und die Durchflußmethode favorisiert (SECTION FOR CONTROL LABORATORIES AND THE SECTION OF INDUSTRIAL PHARMACISTS OF THE F.I.P., 1981; DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX, 1979, 3. ERGÄNZUNGSBAND, 1983).

In der vorliegenden Studie wurden die untersuchten Oralpräparate, zwei Hartgelatine kapseln, zwei Weichgelatine kapseln und ein Retardpräparat nach der Paddle- und der Durchflußmethode in vitro getestet. Die beiden Hartgelatine kapseln wurden auch im Zerfallstester und in der Drehkörbchenapparatur geprüft. Für Suppositorien existierten zum Zeitpunkt der Bioverfügbarkeitsuntersuchungen an den Probanden noch keine brauchbaren in vitro-Testverfahren. Mittlerweile liegen auch für die Beurteilung von Rektalformen Erfahrungen vor, die demnächst publiziert werden (MÖLLER, in Vorbereitung).

Es erscheint zulässig, die Beurteilung von Tabletten und Kapselpräparaten bei der Prüfung in der Paddle- und Durchflußapparatur nach allgemeinen Richtlinien vorzunehmen, die eine Freisetzung von mindestens 75 Prozent des Wirkstoffs innerhalb von 45 Minuten fordern (USP ON DISSOLUTION STANDARDS, 1981). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß das Amerikanische Arzneibuch (USP) die Durchflußmethode nicht beschreibt. Von den Europäern, die dieses Verfahren befürworten, liegen jedoch keine anderslautenden Empfehlungen zur Bewertung von in vitro-Ergebnissen nach der Durchflußmethode vor, weshalb hier zur Beurteilung der untersuchten Präparate auch für dieses Verfahren die Forderung nach Freisetzung von mindestens 75 Prozent des Wirkstoffs in 45 Minuten zur Anwendung kam. Die erwähnten allgemeinen Richtlinien erstrecken sich auch auf Untersuchungen

Amerikanischen Arzneibuchs werden damit in den nächsten Jahren Kriterien zur in vitro-Testung von Depotpräparaten vorliegen, während in Europa mit derartigen Vorschriften in absehbarer Zeit noch nicht gerechnet werden kann.

Da für die untersuchten Retardpellets (Präparat B), ein Versuchsprodukt, keine Empfehlung des Herstellers bezüglich des Dosierungsintervalls existiert, wurde die Bewertung dieser Zubereitungsform anhand der in der Paddle- und der Durchflußapparatur nach vier Stunden freigesetzten Wirkstoffmenge vorgenommen. Diese zeigte sich stark vom pH-Wert des Prüfmediums abhängig. So waren bei Verwendung von Puffer pH 2,5 und pH 4 sowie von 0,1N Salzsäure nicht ausreichende, teilweise nur minimale Freisetzungsraten zu beobachten, während bei Verwendung von Puffer pH 6,8 eine schnelle Löslichkeit festzustellen war, welche die von der USP geforderte Freisetzung von 45 bis 75 Prozent des Wirkstoffs in der Mitte des Dosierungsintervalls übertraf. Wie die beiden Weichgelatine kapseln wurden die Retardpellets in vitro nicht im Zerfallstester oder der Drehkörbchenapparatur untersucht. In vivo zeigte das Retardpräparat mit 88 Prozent (AUC_{0-16}) bzw. 90 Prozent (Deconvolution) eine zufriedenstellende relative Bioverfügbarkeit (Tab. 2).

Wegen der geringen Erfahrungen, die bislang zur in vitro-Testung von Depotformen vorliegen und der besonderen Schwierigkeiten, solche Präparate zu bewerten, wurden hier die Beziehungen zwischen in vitro-Prüfergebnissen und Bioverfügbarkeit in vivo sowohl unter Einbeziehung der Retardpellets als auch ohne Berücksichtigung dieses Präparats ermittelt. Bei Verwendung der Paddle-Methode ergaben sich jedoch in beiden Fällen keine statistisch signifikanten Korrelationen (Abb. 11 und 12). Die Paddle-Methode erwies sich somit, zumindest wenn die oben beschriebenen Anforderungen für die Bewertung herangezogen werden, als kein geeignetes Verfahren, um die in vivo-

für Präparat E mit 115 Prozent (AUC_{0-16}) bzw. 119 Prozent (Deconvolution) die höchste relative Bioverfügbarkeit aller Präparate. Auch die Weichgelatine kapsel F zeigte mit 95 Prozent (AUC_{0-16}) bzw. 93 Prozent (Deconvolution) eine gute Bioverfügbarkeit in vivo (Tab. 2).

Die Bewertung des in vitro-Verhaltens von Depotpräparaten ist zur Zeit noch besonders problematisch. Es gibt einen Diskussionsvorschlag der USP (PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS, 1982). Dort wird zwischen Präparaten mit verlängerter ("extended-release") und solchen mit verzögerter Freisetzung ("delayed-release") unterschieden, wobei in einigen Kommentaren der Nutzen einer solchen begrifflichen Trennung in Frage gestellt wird (PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS - COMMENTS RECEIVED, 1983). Im deutschen Sprachraum wird zwischen den entsprechenden Begriffen "Depotpräparat" und "Retardpräparat" praktisch nicht unterschieden.

Für Depotpräparate ("extended-release dosage forms") sieht die USP allgemeine in vitro-Richtlinien vor, die sich am Dosierungsintervall orientieren, wie es vom Hersteller des jeweiligen Präparats angegeben wird (USP POLICY ON EXTENDED-RELEASE DOSAGE FORMS, 1983). Wirkstoffe und Zubereitungsformen, auf die sich diese allgemeinen Richtlinien nicht anwenden lassen, muß der Hersteller unter Angabe von Gründen der USP anzeigen, wenn das Pharmakon in den USA vertrieben werden soll. Chemische oder physikalische Eigenschaften von Wirkstoff oder Hilfsstoffen können hier eine Rolle spielen; bei Präparaten mit langer Eliminationshalbwertszeit ist eine schnellere Freisetzung erwünscht, als sie in den allgemeinen Richtlinien ("Case One") vorgesehen ist (USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS, 1983). Für Depotformen einer Reihe von Wirkstoffen, darunter auch Indometacin, sollen Monographien in die USP aufgenommen werden, die in vitro-Prüfverfahren und Anforderungen festlegen. Im Geltungsbereich des

muß sich eine langsamere Freisetzung aus einer Dosisform nicht unbedingt negativ auf die Bioverfügbarkeit des Präparats auswirken (SECTION FOR CONTROL LABORATORIES AND THE SECTION OF INDUSTRIAL PHARMACISTS OF THE F.I.P., 1981), wenngleich LIPPOLD bei einer Resorptionshalbwertszeit von über 1,5 Stunden eine Einschränkung der Bioverfügbarkeit annimmt (LIPPOLD, 1981).

ROWE und CARLESS sowie BECHGAARD und Mitarbeiter konnten bei unterschiedlichem in vitro-Freisetzungsverhalten der von ihnen untersuchten Indometacin-Präparate keine entsprechenden Unterschiede in deren Bioverfügbarkeit nachweisen (ROWE und CARLESS, 1981; BECHGAARD et al., 1982). Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann ebenfalls festgestellt werden, daß die beschriebenen in vitro-Prüfverfahren derzeit keine sicheren Aussagen über die in vivo-Bioverfügbarkeit von Indometacin-Dosisformen erlauben. Zur Abschätzung der in vivo-Freisetzungs-raten bietet allein die Durchflußmethode gewisse Anhaltspunkte.

Bioverfügbarkeit von Indometacin-Präparaten nach deren in vitro-Verhalten beurteilen zu können.

Bei Anwendung der Durchflußmethode konnte unter Berücksichtigung des Retardpräparats ebenfalls keine statistisch signifikante Beziehung nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich bei alleiniger Betrachtung der Hart- und Weichgelatine kapseln mit $r = 0,955$ ($p < 0,05$) eine statistisch signifikante Korrelation zu deren relativer Bioverfügbarkeit in vivo (Abb. 14). Bei der geringen Zahl von letztlich nur vier derart geprüften Präparaten kann damit dieser Zusammenhang noch nicht als gesichert gelten. Es erscheint jedoch sinnvoll, weitere nach der Durchflußmethode geprüfte Hart- und Weichgelatine kapseln auf ihre Bioverfügbarkeit in vivo zu untersuchen, um so in Zukunft möglicherweise doch ein in vitro-Verfahren zur Verfügung zu haben, das geeignet ist, Aussagen über die zu erwartende Bioverfügbarkeit eines Indometacin-Präparats zu machen.

Für schwerlösliche Arzneistoffe, zu denen auch Indometacin gehört, stellt die Freisetzung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Resorption dar (RITSCHER, 1978). Dementsprechend zeigte sich zwischen der in vivo-Freisetzung innerhalb der ersten Stunde (Deconvolution) und der in der Durchflußzelle ermittelten Lösungskinetik der Hart- und Weichgelatine kapseln eine statistisch signifikante Beziehung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,98$ (Abb. 15). Bei der Untersuchung in der Paddle-Apparatur ließ sich jedoch keine statistisch signifikante Korrelation nachweisen.

Es ist nicht bekannt, ob Indometacin in bestimmten Darmabschnitten bevorzugt aufgenommen wird. Vermutlich wird die Substanz aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dies scheint auch die gute relative Bioverfügbarkeit der Suppositorien zu bestätigen. In diesem Fall

für die Bewertung der Präparate herangezogen werden.

Trotz unterschiedlicher und teilweise auch unzureichender Lösungskinetik in vitro wiesen alle Präparate eine gegenüber der Lösung gute Bioverfügbarkeit auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die derzeit gängigen in vitro-Prüfverfahren keine sicheren Aussagen über die in vivo-Bioverfügbarkeit von Indometacin-Präparaten erlauben. Allenfalls die Durchflußmethode ist möglicherweise in der Lage, für Hart- und Weichgelatine-kapseln Anhaltspunkte für deren in vivo-Verhalten zu liefern. Der sich andeutende Zusammenhang bedarf jedoch einer weiteren Überprüfung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden an sechs gesunden Versuchspersonen die Resorptionsparameter verschiedener Dosisformen von Indometacin untersucht. Dabei handelte es sich um zwei Hartgelatine-kapseln, zwei Weichgelatine-kapseln, zwei Suppositorien und ein Retardpräparat, die mit einer oralen Standardlösung verglichen wurden.

Die Bioverfügbarkeitsdaten der Oralpräparate wurden zu in vitro-Testergebnissen dieser Dosisformen in Beziehung gesetzt, die vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn nach den derzeit gängigen in vitro-Prüfverfahren ermittelt worden waren.

Trotz erheblicher Unterschiede in vitro wiesen alle untersuchten Präparate in vivo eine zufriedenstellende Bioverfügbarkeit auf. Zwischen der Wirkstofffreisetzung in der Durchflußzelle und der nach der Deconvolutionsmethode ermittelten Freisetzung in vivo innerhalb der ersten Stunde konnte eine statistisch signifikante Beziehung ($p < 0,05$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,98 nachgewiesen werden. Da Indometacin mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt und auch aus dem Rektum gut resorbiert wird, geht die unterschiedliche Freisetzungskinetik der einzelnen Formen nicht zwangsläufig mit einer entsprechenden Änderung der Bioverfügbarkeit einher.

Zwischen der Freisetzung in der Durchflußzelle und der mittels Deconvolution festgestellten relativen Bioverfügbarkeit ergab sich für die untersuchten Hart- und Weichgelatine-kapseln eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$), die jedoch an weiteren Präparaten überprüft werden sollte.

Die Ergebnisse der in vitro-Testung mittels Paddle- und Drehkörbchenmethode zeigten dagegen keine Korrelation mit in vivo-Daten, sofern die derzeit gültigen Anforderungen

BOARDMAN, P.L., HART, F.D.:

Side-effects of indomethacin.

Ann. Rheum. Dis. 26, 127-132 (1967)

BRITISH PHARMACOPŒIA 1980

Vol. I, University Press, Cambridge (1980)

BRITISH PHARMACOPŒIA 1980 `

Addendum 1982

Hobbs the Printers of Southampton (1982)

CABANA, B.E., O'NEILL, R.:

FDA's report on drug dissolution.

Pharmacoepial Forum 6, 71-75 (1980)

CALESNICK, B., KATCHEN, B., BLACK, J.:

Importance of dissolution rates in producing effective
diazoxide blood levels in man.

J. Pharm. Sci. 54, 1277-1280 (1965)

CARSTENSEN, J.T., LAI, T., PRASAD, V.K.:

USP dissolution test I: Adequacy of mixing.

J. Pharm. Sci. 66, 607-608 (1977)

CATOGGIO, P.M., CENTURION, A., ALBERTI, H., ROLDAN, H.,

CANEPA, L.:

Indomethacin in rheumatoid arthritis: Properties,
side-effects.

Arthritis Rheum. 7, 300 (1964)

CHAMPION, G.D., PAULUS, H.E., MONGAN, E., OKUN, R.,

PEARSON, C.M., SARKISSIAN, E.:

The effect of aspirin on serum indomethacin.

Clin. Pharmacol. Ther. 13, 239-244 (1972)

6. LITERATURVERZEICHNIS

ALVAN, G., ORME, M., BERTILSSON, L., EKSTRAND, R.,
PALMER, L.:

Pharmacokinetics of indomethacin.

Clin. Pharmacol. Ther. 18, 364-373 (1975)

AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (Apha),
ACADEMY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Guidelines for biopharmaceutical studies in man

Library of Congress, Washington, D.C. (1972)

BAUN, D.C., WALKER, G.C.:

Apparatus for determining the rate of drug release
from solid dosage forms.

J. Pharm. Sci. 58, 611-616 (1969)

BECHGAARD, H., LADEFOGED, K.:

Distribution of pellets in the gastrointestinal tract.
The influence on transit time exerted by the density
or diameter of pellets.

J. Pharm. Pharmacol. 30, 690-692 (1978)

BECHGAARD, H., BRODIE, R.R., CHASSEAUD, L.F., HEUMØLLER, P.,
HUNTER, J.O., SIKLES, P., TAYLOR, T.:

Bioavailability of indomethacin form two multiple-
units controlled-release formulations.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 21, 511-515 (1982)

BENNET, W.M., SINGER, I., GOLPER, T., FEIG, P., COGGINS, C.J.:

Guidelines for drug therapy in renal failure.

Ann. Intern. Med. 86, 754-783 (1977)

BEYER, W.F., SMITH, D.L.:

Unexpected variable in the USP-NF rotating basket
dissolution test.

J. Pharm. Sci. 60, 496-497 (1971)

DUGGAN, D.E., HOOKE, K.F., NOLL, R.M., KWAN, K.C.:

Enterohepatic circulation of indomethacin and its role in intestinal irritation.

Biochem. Pharmacol. 24, 1749-1754 (1975)

EMBIL, K., TOROSIAN, G.:

Effect of instrumental vibration levels on dissolution.

J. Pharm. Sci. 68, 1336-1338 (1979)

EMORI, H.W., PAULUS, H., BLUESTONE, R., CHAMPION, G.D.,
PEARSON, C.:

Indomethacin serum concentrations in man. Effects of dosage, food and antacid.

Ann. Rheum. Dis. 35, 333-338 (1976)

ERNI, W., RITSCHER, W.A.:

Simple method for determination of mechanical resistance of granules.

Pharm. Ind. 39, 82-84 (1977a)

ERNI, W., RITSCHER, W.A.:

Effect of granulation method of experimental sulfadiazine tablets on bioavailability in rabbits.

Pharm. Ind. 39, 708-711 (1977b).

FALK, M., FÜRST, W.:

Arzneimittelpermeation durch künstliche Lipid-membranen. 3. Mitteilung: Permeabilität von Lecithin-Kollodium-Membranen für Arzneimittel und Metaboliten.

Pharmazie 29, 590-593 (1974)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH,
EDUCATION AND WELFARE:

Drug products. Bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures.

Federal Register 42, 1621-1651 (1977)

CHEMBURKAR, P.B., SMYTH, R.D., BUEHLER, J.D., SHAH, P.B.
JOSLIN, R.S., POLK, A., REAVEY-CANTWELL, N.H.:

Correlation between dissolution characteristics and
absorption of methaqualone from solid dosage forms.
J. Pharm. Sci. 65, 529-533 (1976)

CLARK, G.M.:

Indomethacin in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 7, 300 (1964)

CRESSMAN, W.A., JANICKI, C.A., JOHNSON, P.C., DOLUISIO, J.T.,
BRAUN, G.A.:

In vitro dissolution rates of aminorex dosage forms
and their correlation with in vivo availability.
J. Pharm. Sci. 58, 1516-1520 (1969)

DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX 1979, 3. ERGÄNZUNG 1983.

Govi-Verlag GmbH - Pharmazeutischer Verlag Frankfurt/M.,
Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart (1983)

DIBBERN, H.W., SCHOLZ, G.H.:

Resorptions-Modellversuche mit künstlichen Lipoid-
membranen.
Arzneimittelforsch. 19, 1140-1145 (1969)

DONELLY, P., LLOYD, K., CHAMPBELL, H.:

Indomethacin in rheumatoid arthritis: An evaluation
of its anti-inflammatory and side effects.
Br. Med. J. 1, 69-75 (1967)

DOST, F.H.:

Grundlagen der Pharmakokinetik.
Gustav Thieme Verlag Stuttgart (1968)

DUGGAN, D.E., HOGANS, A.F., KWAN, K.C., McMAHON, F.G.:

The metabolism of indomethacin in man.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 563-575 (1972)

GOLDBERG, A.H., GIBALDI, M., KANIG, J.L., MAYERSON, M.:
Increasing dissolution rates and gastrointestinal
absorption of drugs via solid solutions and eutectic
mixtures IV.
J. Pharm. Sci. 55, 581-583 (1966)

GOODMAN GILMAN, A., GOODMAN, L.S., GILMAN, A.:
Goodman and Gilman's
The pharmacological basis of therapeutics.
6. Ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York
(1980)

HARINGER, G., POULSEN, B.J., HAVEMEYER, R.N.:
Variation on the USP-NF rotating-basket dissolution
apparatus and a new device for dissolution rate
studies of solid dosage forms.
J. Pharm. Sci. 62, 130-132 (1973)

HART, F.D., BOARDMAN, P.L.:
Indomethacin: A new non-steroid anti-inflammatory
agent.
Br. Med. J. 2, 965-970 (1963)

HELLEBERG, L.:
Clinical pharmacokinetics of indomethacin.
Clin. Pharmacokinet. 6, 245-258 (1981)

HESS, H.:
Absorptionsmöglichkeiten.
In: Meier, J., Rettig, H., Hess, H. (Hrsg.):
Biopharmazie. Theorie und Praxis der Pharmakokinetik.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1981)

HEYMANN, M.A., RUDOLPH, A.M., SILVERMAN, N.H.:
Closure of the ductus arteriosus in premature infants
by inhibition of prostaglandin synthesis.
N. Engl. J. Med. 295, 530-533 (1976)

FRIEDMAN, W.F., HIRSCHKLAU, M.J., PRINTZ, M.P., PITLICK, P.T.,
KIRKPATRICK, S.E.:

Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus
in the premature infant.

N. Engl. J. Med. 295, 525-529 (1976)

FÜLGRAFF, G., PALM, D.:

Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie.

Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1979)

GARNHAM, J.C., RAYMOND, K., SHOTTON, E., TURNER, P.:

The effect of buffered aspirin on plasma indomethacin.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 107-113 (1976)

GIBALDI, M., WEINTRAUB, H.:

Quantitative correlation of absorption and in vitro
dissolution kinetics of aspirin from several
dosage forms.

J. Pharm. Sci. 59, 725-726 (1970)

GIBALDI, M., BOYES, R.N., FELDMAN, S.:

Influence of first-pass effect on availability of
drugs on oral administration.

J. Pharm. Sci. 60, 1338-1340 (1971)

GIBALDI, M., PERRIER, D.:

Route of administration and drug disposition.

Drug Metab. Rev. 3, 185-199 (1974)

GIBALDI, M.:

Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics.

LEA und FEBINGER, Philadelphia (1977)

GIBALDI, M.:

Limitations of classical theories of drug absorption.

In: Prescott, L.F., Mimmo, W.S. (Hrsg.): Drug absorption.

ADIS Press, Australia (1979)

KWAN, K.C., BREAUULT, G.O., UMBENHAUER, E.R., McMAHON, F.G.,
DUGGAN, D.E.:

Kinetics of indomethacin absorption, elimination
and enterohepatic circulation in man.

J. Pharmacokinet. Biopharm. 4, 255-280 (1976)

KWAN, K.C., BREAUULT, G.O., DAVIS, R.L., LEI, B.W.,
CZERWINSKI, A.W., BESSELAAR, G.H., DUGGAN, D.E.:

Effects of concomitant aspirin administration on
the pharmacokinetics of indomethacin in man.

J. Pharmacokinet. Biopharm. 6, 451-476 (1978)

LANGENBUCHER, F., RETTIG, H.:

Dissolution rate testing with the column method:
Methodology and results.

Drug Dev. Ind. Pharm. 3, 241-263 (1977)

LANGENBUCHER, F.:

Improved understanding of convolution algorithms
correlating body response with drug input.

Pharm. Ind. 44, 1275-1278 (1982)

LAPIDUS, H., LORDI, N.G.:

Some factors affecting the release of a water-soluble
drug from a compressed hydrophilic matrix.

J. Pharm. Sci. 55, 840-843 (1966)

LEVY, G., HAYES, B.A.:

Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic
acid controversy.

N. Engl. J. Med. 262, 1053-1058 (1960)

LEVY, G.:

Comparison of dissolution and absorption rates of
different commercial aspirin tablets.

J. Pharm. Sci. 50, 388-392 (1961a)

- HO, N.F.H., PARK, J.Y., MOROZOWICH, W., HIGUCHI, W.I.:
Physical model approach to the design of drugs with
improved intestinal absorption.
In: Roche (Hrsg.): Design of biopharmaceutical proper-
ties through prodrugs and analogs, APHA, Washington,
D.C. (1977)
- HO, N.F.H., PARK, J.Y., AMIDON, G.E., NI, P.F., HIGUCHI, W.I.:
Methods for interrelating in vitro, animal and human
studies.
In: Aquiar (Hrsg.): Gastrointestinal absorption of
drugs. Washington (1979)
- HOLT, L.P.J., HAWKINS, C.F.:
Indomethacin: Studies of absorption and of the use
of indomethacin suppositories.
Br. Med. J. 1, 1354-1356 (1965)
- HVIDBERG, E., LAUSEN, H.H., JANSEN, J.A.:
Indomethacin: Plasma concentrations and protein
binding in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 4, 119-124 (1972)
- JEREMY, R., TOWSON, J.:
Interaction between aspirin and indomethacin in
the treatment of rheumatoid arthritis.
Med. J. Aust. 2, 127-129 (1970)
- JOHNSON, J.B., KENNEDY, P.G., RUBIN, S.H.:
System for automated determination of dissolution rate.
J. Pharm. Sci. 63, 1931-1935 (1974)
- KALDESTAD, E., HANSEN, T., BRATH, H.K.:
Interaction of indomethacin and acetylsalicylic acid
as shown by the serum concentrations of indomethacin
and salicylate.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 9, 199-207 (1975)

MEIER, J.:

Bioverfügbarkeit und Absorption.

In: Meier, J., Rettig, H., Hess, H. (Hrsg.): Bio-
pharmazie. Theorie und Praxis der Pharmakokinetik.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1981)

MÖLLER, H., LANGENBUCHER, F.:

In vitro and in vivo dissolution of some sustained
release tablets of theophylline.

Pharm. Ind. 44, 1065-1070 (1982)

NELSON, E., LONG, S., WAGNER, J.G.:

Correlation of amount of metabolite excreted and its
excretion rate with available surface area of tolbu-
tamide in dosage form.

J. Pharm. Sci. 53, 1224-1227 (1964)

O'BRIEN, W.M.:

Indomethacin: A survey of clinical trials.

Clin. Pharmacol. Ther. 9, 94-107 (1968)

PERCY, J.S., STEPHENSON, P., THOMPSON, M.:

Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases.

Ann. Rheum. Dis. 23, 226-231 (1964)

PERNAROWSKI, M., WOO, W., SEARL, R.O.:

Continuous flow apparatus for the determination of
the dissolution characteristics of tablets and
capsules.

J. Pharm. Sci. 57, 1419-1421 (1968)

PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS.

Pharmacoepial Forum 8, 2382-2384 (1982)

LEVY, G., NELSON, E.:

Pharmaceutical formulation and therapeutics efficacy.
J.A.M.A. 177, 689-691 (1961b)

LEVY, G., HOLLISTER, L.E.:

Inter- and intrasubject variations in drug absorption kinetics.
J. Pharm. Sci. 53, 1446-1452 (1964)

LEVY, G., JUSKO, W.:

Effect of viscosity on drug absorption.
J. Pharm. Sci. 54, 219-225 (1965)

LINDQUIST, B., MØLLER JENSEN, K., JOHANSSON, H., HANSEN, T.:

Effect of concurrent administration of aspirin and indomethacin on serum concentrations.
Clin. Pharmacol. Ther. 15, 247-252 (1974)

LIPPOLD, B.C.:

Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz.
Fortbildungslehrgang "Biopharmazeutische Aspekte peroraler Arzneiformen" der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV), Düsseldorf (1981)

LÖVGREN, O., ALLANDER, E.:

Side effects of indomethacin.
Br. Med. J. 1, 118 (1964)

LOO, J.C.K., RIEGELMAN, S.:

New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs.
J. Pharm. Sci. 57, 918-928 (1968)

LUZZI, L.A., NEEDHAM, T.E.:

Importance of considering variables when using magnetic basket dissolution apparatus.
J. Pharm. Sci. 62, 1907-1908 (1973)

RITSCHER, W.A., SCHEFFLER, M.R.:

Effect of binding agents on dissolution of sulfadiazine experimental tablets and bioavailability in rabbits.
Pharm. Ind. 37, 571-577 (1975)

RITSCHER, W.A.:

Handbook of basic pharmacokinetics.
Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton (1976)

RITSCHER, W.A.:

Grundlagen der Pharmakokinetik.
In: Kuemmerle, H.P. (Hrsg.): Methoden der klinischen Pharmakologie.
Urban und Schwarzenberg München (1978).

ROTHERMICH, W., SCHELLHORN, J.:

Vorschlag einer Arzneibuchmethode zur Prüfung der Auflösungsrate von Wirkstoffen.
Pharm. Ind. 39, 801-806 (1977)

ROTHERMICH, N.O.:

Indomethacin: A new pharmacologic approach to the management of rheumatoid disease.
Arthritis Rheum. 6, 295 (1963)

ROTHERMICH, N.O.:

An extended study of indomethacin. I. Clinical pharmacology.
J.A.M.A. 195, 531-536 (1966a)

ROTHERMICH, N.O.:

An extended study of indomethacin. II. Clinical therapy.
J.A.M.A. 195, 1102-1106 (1966b)

PROPOSED USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS -
COMMENTS RECEIVED.

Pharmacoepial Forum 9, 2991-2998 (1983)

RANE, A., OELZ, O., FROLICH, J.C., SEYBERTH, H.W.,
SWEETMAN, B.J., WATSON, J.T., WILKINSON, G.R., OATES, J.A.:

Relation between plasma concentration of indomethacin
and its effect on prostaglandin synthesis and plate-
let aggregation in man.

Clin. Pharmacol. Ther. 23, 658-668 (1978)

RETTIG, H.:

Physiologische Transportvorgänge.

In: Meier, J., Rettig, H., Hess, H. (Hrsg.): Bio-
pharmazie. Theorie und Praxis der Pharmakokinetik.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1981)

RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K., ROWLAND, M.:

Shortcomings in pharmacokinetic analysis by concei-
ving the body to exhibit properties of a single
compartment.

J. Pharm. Sci. 57, 117-123 (1968a)

RIEGELMAN, S., LOO, J., ROWLAND, M.:

Concept of a volume of distribution and possible
errors in evaluation of this parameter.

J. Pharm. Sci. 57, 128-133 (1968b)

RITSCHER, W.A.:

Entwicklung einer peroralen Proxiphyllin-Retardform.
Deut. Apoth. Ztg. 109, 236-242 (1969)

RITSCHER, W.A.:

Angewandte Biopharmazie.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
(1973)

SHEN, T.Y., WINDHOLZ, T.B., ROSEGAY, A., WITZEL, B.E.,
WILSON, A.N., WILLET, J.D., HOLTZ, W.J., ELLIS, R.L.,
MATZUK, A.R., LUCAS, S., STAMMER, C.H., HOLLY, F.W.,
SARETT, L.H., RISLEY, E.A., NUSS, G.W., WINTER, C.A.:

Non-steroid anti-inflammatory agents.

J. Am. Chem. Soc. 85, 488-489 (1963)

SHEN, T.Y., WINTER, C.A.:

Chemical and biological studies on indomethacin,
sulindac and their analogs.

Adv. Drug Res. 12, 90-245 (1977)

SHEPHERD, R.E., PRICE, J.C., LUZZI, L.A.:

Dissolution profiles for capsules and tablets using
a magnetic basket dissolution apparatus.

J. Pharm. Sci. 61, 1152-1156 (1972)

SOLOMON, L.:

Activation of latent infection on indomethacin:
a report of three cases.

Br. Med. J. 1, 961-962 (1966)

STEINBACH, D., MÖLLER, H.:

Vergleichende Untersuchungen zur Freisetzung von
Allopurinol aus Handelspräparaten.

Pharmaz. Ztg. 122, 507-516 (1977a)

STEINBACH, D., MÖLLER, H.:

Untersuchungen zur Dosierungsgenauigkeit und Wirk-
stofffreisetzung von Vincamin-Handelspräparaten.

Pharmaz. Ztg. 122, 2067-2073 (1977b)

ROTHERMICH, N.O.:

The fate of rectally administered radioactive indomethacin in human subjects: A preliminary report.
Clin. Pharmacol. Ther. 12, 300-301 (1971)

ROWE, J.S., CARLESS, J.E.:

Comparison of the in vitro dissolution behavior of various indomethacin formulations with their in vivo bioavailability.
J. Pharm. Pharmacol. 33, 561-564 (1981)

ROWLAND, M.:

Influence of route of administration on drug availability.
J. Pharm. Sci. 61, 70-74 (1972)

ROWLAND, M.R., BLASCHKE, T.F., MEFFIN, P.J., WILLIAMS, R.L.:

Pharmacokinetics in disease states modifying hepatic and metabolic function.
In: Benet, L.Z. (Hrsg.): The effect of disease states on drug pharmacokinetics. Library of Congress, Washington, D.C. (1976)

SCHICKLING, D.G., ERNI, W., RITSCHER, W.A.:

Effect of glidants on flow properties, drug release and bioavailability of sulfadiazine formulations in rabbits.
Pharm. Ind. 39, 898-902 (1977)

SECTION FOR CONTROL LABORATORIES AND THE SECTION OF INDUSTRIAL PHARMACISTS OF THE F.I.P.:

Guidelines for dissolution testing of solid oral products.
Pharm. Ind. 43, 334-343 (1981)

THIRD SUPPLEMENT TO THE UNITED STATES PHARMACOPEIA XX,
THE NATIONAL FORMULARY XV

Mack Publishing Co., Easton (1982)

THOMPSON, M., PERCY, J.S.:

Further experience with indomethacin in the treatment
of rheumatic disorders.

Br. Med. J. 1, 80-83 (1966)

TINGSTAD, J.E., RIEGELMAN, S.:

Dissolution rate studies I: Design and evaluation
of a continuous flow apparatus.

J. Pharm. Sci. 59, 692-696 (1970)

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XX)

THE NATIONAL FORMULARY (NF XV)

Tewntieth Rev., Mack Publishing Co., Easton (1980)

USP POLICY ON DISSOLUTION STANDARDS.

Pharmacoepial Forum 7, 1225-1227 (1981)

USP POLICY ON MODIFIED-RELEASE DOSAGE FORMS.

Pharmacoepial Forum 9, 2999-3001 (1983)

VAUGHAN, D.P., DENNIS, M.:

Mathematical basis of point-area deconvolution
method for determining in vivo input functions.

J. Pharm. Sci. 67, 663-665 (1978)

VERBEECK, R.K., BLACKBURN, J.L., LOEWEN, G.R.:

Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-
inflammatory drugs.

Clin. Pharmacokinet. 8, 297-331 (1983)

WAGNER, J.G.:

Biopharmaceutics: Absorption aspects.

J. Pharm. Sci. 50, 359-387 (1961)

STEINBACH, D., WEBER, E., STÜBER, W., MÖLLER, H., PIPER, C.:

Untersuchungen zur pharmazeutischen und biologischen
Verfügbarkeit von Cinnarizin-Fertigarzneimitteln.

2. Mitteilung: Biologische Verfügbarkeit.

Pharmaz. Ztg. 125, 1662-1669 (1980)

STEMMLE, B., LIPPOLD, B.C.:

Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit von Problem-
arzneistoffen.

Fortbildungslehrgang "Biopharmazeutische Aspekte
peroraler Arzneiformen" der Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV),
Düsseldorf (1981)

STRICKER, H.:

Die Arzneistoffresorption im Gastrointestinaltrakt II.
Pharm. Ind. 35, 13-17 (1973)

STRICKER, H.:

In vitro Studien zum Auflöse- und Resorptionsver-
halten oral verabreichter Arzneistoffe und die
Korrelation mit der biologischen Verfügbarkeit. Teil 2.
Pharm. Ind. 38, 289-295 (1976)

STÜBER, W., MUTSCHLER, E., STEINBACH, D.:

Untersuchungen zur pharmazeutischen und biologischen
Verfügbarkeit von Triamteren-Fertigarzneimitteln.

Pharmaz. Ztg. 126, 52-55 (1981)

SÜVERKRÜP, R.:

Resorption von Wirkstoffen aus dem Magen-Darm-Trakt.
Fortbildungslehrgang "Biopharmazeutische Aspekte
peroraler Arzneiformen" der Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV),
Düsseldorf (1981)

L e b e n s l a u f

Am 21. Juni 1954 wurde ich als Tochter des Studienassessors Dr. Theodor Mästle und seiner Ehefrau Annelise, geb. Schwenkel, in Tübingen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule, anschließend das Georgii-Gymnasium in Esslingen, wo ich 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Ab Juli 1973 war ich als Schwesternhelferin an der Universitätsklinik Freiburg tätig. Gleichzeitig studierte ich Sozialwissenschaften an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Im April 1977 begann ich dort das Studium der Humanmedizin und wechselte im Oktober 1977 an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Im September 1978 heiratete ich den damaligen Studenten der Zahnmedizin Bert Schmitt und führe seitdem den Familiennamen Mästle-Schmitt.

Von April 1982 bis März 1983 absolvierte ich das Praktische Jahr am Städtischen Krankenhaus Kemperhof in Koblenz, wo ich im Mai 1983 das Dritte Staatsexamen ablegte. Im Anschluß daran arbeitete ich bis Oktober 1983 an der Fertigstellung meiner Dissertation, die ich im Januar 1981 begonnen hatte.

WAGNER, J.G.:

zitiert nach Rothe, W., Schellhorn, J.,
Pharm. Ind. 39, 801-806 (1977)

WANKA, J., JONES, L.I., WOOD, P.H.N., DIXON, A.St.J.:

Indomethacin in rheumatic diseases: A controlled
clinical trial.

Ann. rheum. Dis. 23, 218-225 (1964)

WHITEHOUSE, G.H., HART, F.D.:

Indomethacin suppositories for arthritis.

Br. Med. J. 2, 421 (1965)

WILKINSON, G.R., SCHENKER, S.:

Drug disposition and liver disease.

Drug. Metab. Rev. 4, 139-175 (1975)

WILKINSON, G.R.:

Pharmacokinetics in disease states modifying body
perfusion.

In: Benet, L.Z. (Hrsg.): The effect of disease states
on drug pharmacokinetics.

Library of Congress, Washington, D.C. (1976)

WITHEY, R.J.:

The kinetics of dissolution for a non-disintegrating
standard substance.

J. Pharm. Pharmacol. 23, 573-582 (1971)

WOOLF, D.L.:

Indomethacin suppositories.

Br. Med. J. 1, 1497 (1965)

ZOGLIO, N.A., HUBER, H.E., KOEHNE, G., CHAN, P.L.,

CARSTENSEN, J.T.:

Physical aspects of wet granulations II: Factors
involved in prolonged and excessive mixing.

J. Pharm. Sci. 65, 1205-1207 (1976)

D a n k s a g u n g

Herrn Professor Dr. E. Jähnchen danke ich für die Überlassung des Themas und die aufmerksame Betreuung während der Arbeit. Ebenso möchte ich Frau Dr. H. Möller vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker sowie den Mitarbeitern des Pharmakologischen Instituts der Universität Mainz, insbesondere Frau M. Campanini, für die gute Zusammenarbeit meinen Dank aussprechen.

Besondere Anerkennung gebührt auch meinen Probanden, die sich über zwei Jahre hinweg für die Untersuchungen zur Verfügung stellten.

